

**Über Synthese und Stereochemie von
Octahydrobenzo [f] chinolin, - isochinolin
und Octahydro- 5 , 10b-propanobenzo [f]
chinolin (= 8-Aza-des-N-morphinan)**

Ursula Thyroff

*Diss München
1984*

Über Synthese und Stereochemie von Octahydrobenzo [f] chinolin, - isochinolin und Octahydro- 5 , 10b-propanobenzo [f] chinolin (= 8-Aza-des-N-morphinan)

Dissertation
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Ursula Thyroff
aus Kempten

München 1984

1. Berichterstatter: Prof. Dr. E. Reimann

2. Berichterstatter: Prof. Dr. F. Eiden

Tag der mündlichen Prüfung: 1. März 1984

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität München auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. E. Reimann angefertigt.

Für die intensive Förderung und stetige Diskussionsbereitschaft sowie die vielen Anregungen bei der Durchführung meiner Dissertation möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. E. Reimann ganz herzlich bedanken.

Herrn Prof. Dr. F. Eiden danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Frau I. Stekker bin ich für die Aufnahme der ^1H -NMR-Spektren sowie die Anfertigung der CHN-Analysen zu großem Dank verpflichtet.

Frl. E. Visintainer danke ich für die Aufnahme der ^{13}C -NMR-Spektren.

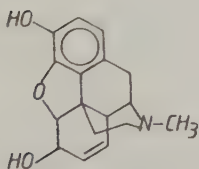
Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.1 Themenstellung	6
2. Allgemeiner Teil	
2.1 Synthese von cis-4,10b-Dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,- 10b-octahydrobenzo[f]chinolin 23	9
2.2 Synthese von trans-4,10b-Dimethyl-1,2,3,4a,5,6- 10b-octahydrobenzo[f]chinolin 24	14
2.2.1 Darstellung des Ausgangsstoffes 3,4-Dihydro-1-methyl-2(1H)-naphthalenon 30	16
2.2.2 Umsetzung von 1-Methyl-2-tetralon mit Acryl- nitril	18
2.2.3 Katalytische Hydrierung von 1-(2-Cyanoethyl)- 1-methyl-2-tetralon 35	20
2.2.4 Reduktion von 1-(2-Cyanoethyl)-1-methyl- 2-tetralon mit Metallhydriden	25
2.2.5 Darstellung von 10b-Methyl-1,2,3,5,6,10b- hexahydrobenzo[f]chinolin 46 und Reduktion dieser Verbindung mit Alkalimetallen	26
2.2.6 trans-1,4-Dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octa- hydrobenzo[f]chinolin 24	32
2.3 Vergleich der spektroskopischen Daten von cis- und trans-1,4-Dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b- octahydrobenzo[f]chinolin 14,24	36
2.4 Pharmakologische Aspekte	39
3. Synthese von trans-3,10b-Dimethyl-1,2,3,4,4a- 5,6,10b-octahydrobenzo[f]isochinolin 106	41
3.1 Darstellung von 3-Methylzimtsäure-Derivaten und anschließende Umsetzung mit Malonsäurediethyl- ester bzw. Cyanessigester	42
3.2 Umsetzung von Benzoylessigester nach Knoeve- nagel bzw. Benzoylmalonester nach Horner	47
3.3 Umsetzung von 2-Carbethoxy-3,4-dihydro-2H- naphthalin-1-on nach Knoevenagel und Horner	49

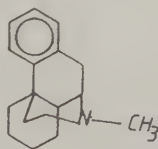
3.4 Versuche zur C ₁ -Verlängerung von 1-Methyl-2-tetralon-Derivaten	53
3.5 Katalytische Reduktion des Trimethylsilyl-cyanhydrins	65
3.6 Darstellung von 3a-Cyano-9b-methyl-3a,4,9b-tetrahydronaphtho[2,1-b]furan-2(1H)-on 94	67
3.7 Katalytische Hydrierung des Lactons 94	68
3.8 Darstellung von 4a-Hydroxy-10b-methyl-1,2,3,4-4a,5,6,10b-octahydrobenzo[f]isochinolin 98	74
3.9 Dehydratisierung von 4a-Hydroxy-10b-methyl-1,2,-3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[f]isochinolin 98	76
3.10 Darstellung von 3,4a-Dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6-10b-octahydrobenzo[f]isochinolin 103	81
3.11 Darstellung von trans-3,10b-Dimethyl-1,2,3,4,4a-5,6,10b-octahydrobenzo[f]isochinolin 106	87
4. Synthese von 5,8-Dimethyl- 8-aza-des-N-morphinan (1,4-Dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydro-5,10b-propanobenzo[f]chinolin) 112	98
4.1 Synthese des Ausgangsstoffes 4-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin 107	99
4.2 Aufbau der Cyclisierungsvorstufen	
4.2.1 Kondensation des Ausgangsstoffes mit Benzaldehyd bzw. p-Methoxybenzaldehyd	100
4.2.2 Dehydratisierung und anschließende Hydrierung der Alkohole	107
4.2.3 Katalytische Hydrierung der durch Kondensation in Acetanhydrid erhaltenen Benzyliden-Verbindungen	109
4.2.4 Darstellung der Methiodide	111
4.2.5 Reduktion der Methiodide mit Natriumborhydrid	111
4.3 Cyclisierungen	
4.3.1 Cyclisierungsversuch von 8-Benzyl-1,4-dimethyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydrochinolin mit Bromwasserstoffsäure	119
4.3.2 Cyclisierungen mit Phosphorsäure/Dortrifluorid	121
5. Zusammenfassung	133
6. Experimenteller Teil	138
7. Spektrenkatalog	234
8. Literaturverzeichnis	242

1. Einleitung

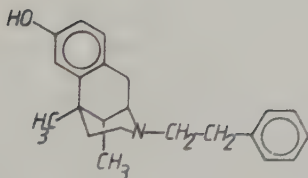
Die Konstitutionsformel des von Sertürner 1805 erstmals aus Opium isolierten Morphins **1** konnte erst 120 Jahre später von Robinson und Gulland¹⁾ aufgeklärt werden. Danach wurde versucht, durch partialsynthetische Abwandlungen des Alkaloidmoleküls oder durch Totalsynthesen zu wirksamen Analgetica mit struktureller Verwandtschaft zum Morphin zu gelangen. Dabei wurden Verbindungen hergestellt, die nur noch einen Teil des Morphin-Grundgerüsts enthalten, wie zum Beispiel das Phenazocin **2** aus der Benzomorphangruppe oder das Pethidin **3**, das in die 4-Phenylpiperidin-Reihe gehört. Das vollständige Kohlenstoff-Stickstoff-Gerüst ist dagegen beim N-Methylmorphinan **4** noch vorhanden, das 1946 von Grewe²⁾ total-synthetisch dargestellt werden konnte.



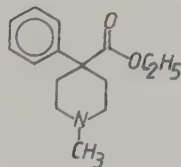
1



4



2

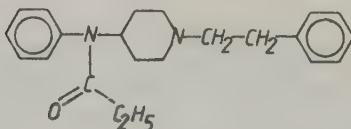


3

Das "analgetische Wirkprinzip" der morphinartigen Analgetica wurde von Schaumann ³⁾ erstmals mit der 4-Phenylpiperidinstruktur mit einem quartären Kohlenstoffatom in 4-Stellung zum Ringstickstoff in Verbindung gebracht.

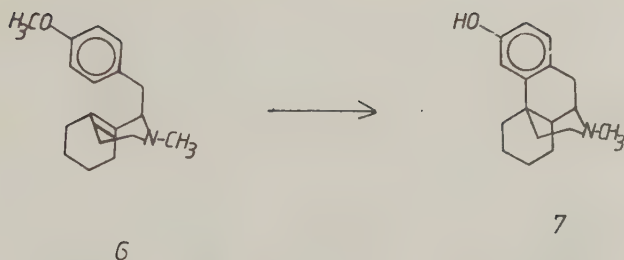
Da neuere Analgetica, wie zum Beispiel Fentanyl ⁵, mit dieser Vorstellung nicht mehr in Einklang zu bringen sind, wurde eine neue, allgemein gültige Regel aufgestellt, die folgende charakteristische Strukturelemente enthält: ⁴⁾

- 1) ein quartäres Zentralatom, das mit keinem Wasserstoff verbunden ist
- 2) ein basisches, meist tertiäres Stickstoffatom
- 3) einen aromatischen Rest am Zentralatom
- 4) ein C-C-Glied zwischen Zentralatom und dem basischen Stickstoff

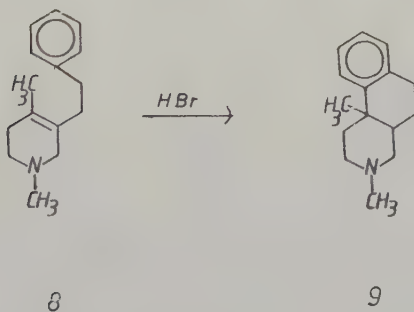


5

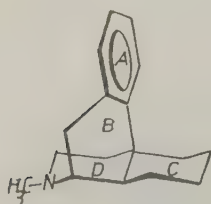
Analog der Greweschen Morphinansynthese konnten Snider und Grüssner ⁵⁾ 1949 das 3-Hydroxy-N-methylmorphinan ⁷ herstellen. Sie cyclisierten dazu das N-Methyl-1-(4-methoxybenzyl)-1,2,3,5,6,7,8-octahydroisochinolin ⁶ mit Bromwasserstoffsäure oder Phosphorsäure.



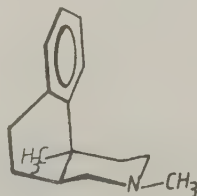
Über eine solche intramolekulare Aromatenalkylierung sind in unserem Arbeitskreis schon mehrere Verbindungen, die dem erwähnten analgetischen Wirkprinzip entsprechen, synthetisiert worden. So führte zum Beispiel die von Reimann ⁶⁾ durchgeführte intramolekulare Friedel-Crafts-Alkylierung von 1,4-Dimethyl-3-(2-phenylethyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin **8** zum 3,10b-Dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[f]isochinolin **9** .



Das Benzo[f]isochinolin **9** zeigt in sofern Ähnlichkeit mit dem Morphinan **1a**, als es die Ringe A, B, C aufweist und lediglich die Stellung des Stickstoffs variiert und Ring D nur noch durch eine Methylgruppe angedeutet wurde. Letzteres Prinzip wurde bereits beim Übergang vom Morphinan **1a** zu den Benzomorphanen (z.B. **2**) erfolgreich angewandt.



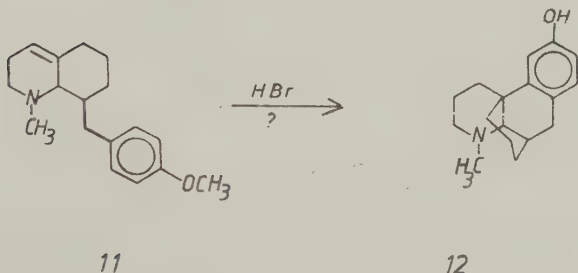
1a



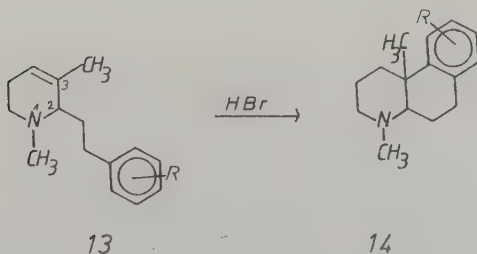
9

Eine weitere Variationsmöglichkeit der Grundstruktur des Morphinans bietet die Veränderung der Position des Stickstoffes unter ansonsten vollständigem Erhalt des Grundgerüsts. Von den theoretisch denkbaren neun isomeren Verbindungen synthetisierte Sugimoto et al. ⁷⁾ die Isomeren mit Stickstoff in Position 6, 7, 9 und 16 und später dann zusammen mit Ohshiro ⁸⁾ das N-Methyl-8-aza-des-N-morphinan **12**. Sie zeigten, daß bei all diesen Morphinanisomeren die Verknüpfung der Ringe mit B/C cis und C/D trans der sterischen Struktur des Morphinans entspricht. Nachdem für das N-Methyl-8-aza-des-N-morphinan **12** eine gute analgetische Aktivität festgestellt worden war und für die Darstellung dieser pharmakologisch interessanten Verbindung nur ein sehr langer, über viele Stufen führender Syntheseweg zur Verfügung stand, versuchte Kothari ⁹⁾ in unserem Arbeitskreis diese Verbindung auf kürzerem Wege herzustellen. Er beabsichtigte die Zielverbindung in

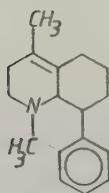
Anlehnung an die Synthesen der Benzomorphone bzw. Morphinane über eine intramolekulare Aromatenalkylierung von **11** zu erhalten. Sein Cyclisierungsprodukt war aber nicht mit der Vergleichssubstanz von Sugimoto und Ohshiro identisch.



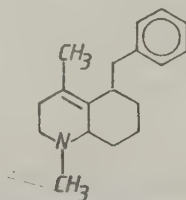
Daraufhin untersuchte Schwaetzer¹⁰⁾ in einfacheren Modellverbindungen, ob eine intramolekulare Aromatenalkylierung in die 3-Position zum Stickstoff grundsätzlich durchführbar ist. Sie konnte ihre Borhydridreduktionsprodukte **13**, die analog der Kotharischen Verbindung **11** eine monotertiäre Doppelbindung besaßen, mit Erfolg zu Benzo[f]chinolinderivaten **14** cyclisieren.



Die Frage, ob zu 13 strukturanaloge Octahydrochinoline, in gleicher Weise cyclisierbar sind, beantworteten Lodde ¹¹⁾ und erst vor kurzem Friesinger ¹²⁾. Sie fanden, daß eine Friedel-Crafts-Alkylierung auch mit einem anellierten Ringsystem möglich ist. Im Gegensatz zu Kothari konnten sie ihre Borhydrid-reduktionsprodukte 15 und 16 trotz eingeschränkter konformativer Beweglichkeit in guten Ausbeuten cyclisieren. Demnach scheint Voraussetzung für einen solchen Ringschluß zu sein, daß das Ausgangs-olefin eine ditertiäre Doppelbindung besitzt.



15



16

1.1 Themenstellung

Wie schon erwähnt, sind in unserem Arbeitskreis das Benzo[f]chinolin 14 und das Benzo[f]isochinolin

9 durch intramolekulare Friedel-Crafts-Alkylierung erfolgreich hergestellt worden. Reimann gelang es dabei mittels ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektroskopie die Konfiguration seines Cyclisierungsproduktes aufzuklären. Anhand der "Absoluthalbwertsbreite" $\Delta w_{h/2}$ und der chemischen Verschiebung der angulären Methylgruppe im ¹³C-Spektrum stellte er fest, daß

das Benzo[f]isochinolinderivat 9 in der cis-Form vorliegt.

Da für das Benzo[f]chinolinderivat 14 eine solche Konfigurationszuordnung noch ausstand, sollte sie im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt werden. Dazu war es notwendig, diese Verbindung auf dem von Schwaetzer ¹⁰⁾ gefundenen Syntheseweg darzustellen. Die anschließende spektroskopische Untersuchung des Cyclisierungsproduktes sollte klären, ob auch hier eine stereoselektive Reaktion zum cis-Derivat stattgefunden hat.

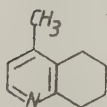
Zu Vergleichszwecken erschien es sinnvoll, auch die stereoisomeren trans-Produkte, sowohl von 14 als auch von 9, zu synthetisieren, womit gleichzeitig die allgemeine Anwendbarkeit der Zuordnungskriterien (Halbwertsbreite im ¹H-NMR-Spektrum und δ -Wert der angulären Methylgruppe im ¹³C-NMR-Spektrum) getestet werden sollte.

Es sollte versucht werden, die trans-Isomeren von 14 und

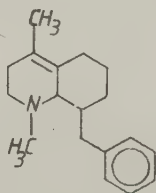
9 durch stereoselektive Synthese oder Abtrennung aus cis/trans Isomerengemischen in die Hand zu bekommen. Dazu war es notwendig, andere, als die bisher verwendeten Synthesewege, die ausschließlich cis-Produkte lieferten, zu entwickeln.

Darüberhinaus sollte im Rahmen dieser Arbeit erneut die Synthese des N-Methyl-8-aza-des-N-morphinan 12 versucht werden. Aufgrund der Arbeiten von Lodde ¹¹⁾ und Friesinger ¹²⁾ hatte sich herausgestellt, daß der Substitutionsgrad der Doppelbindung in der Vorstufe über den Erfolg der Cyclisierung entscheidet. Eine ditertiäre Doppelbindungsstruktur schien demnach Doppelbindungswanderungen während des Cyclisierungsprozesses, wie sie von Kothari diskutiert worden waren, zu verhindern. Es sollte deshalb versucht werden, ob, ausgehend von 4-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin ¹⁰⁷, nach dem von Kothari angewandten Syntheseweg, eine

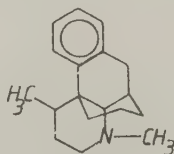
erfolgreiche Cyclisierung zum Des-N-morphinan **112** möglich sein würde. Außerdem könnten die spektroskopischen Daten von cis- und trans-Benzo[f]-chinolin **14**, einer vereinfachten Modellverbindung zu 8-Aza-des-N-morphinan, zur Charakterisierung des zu erwartenden Cyclisierungsproduktes **112** herangezogen werden.



107



111

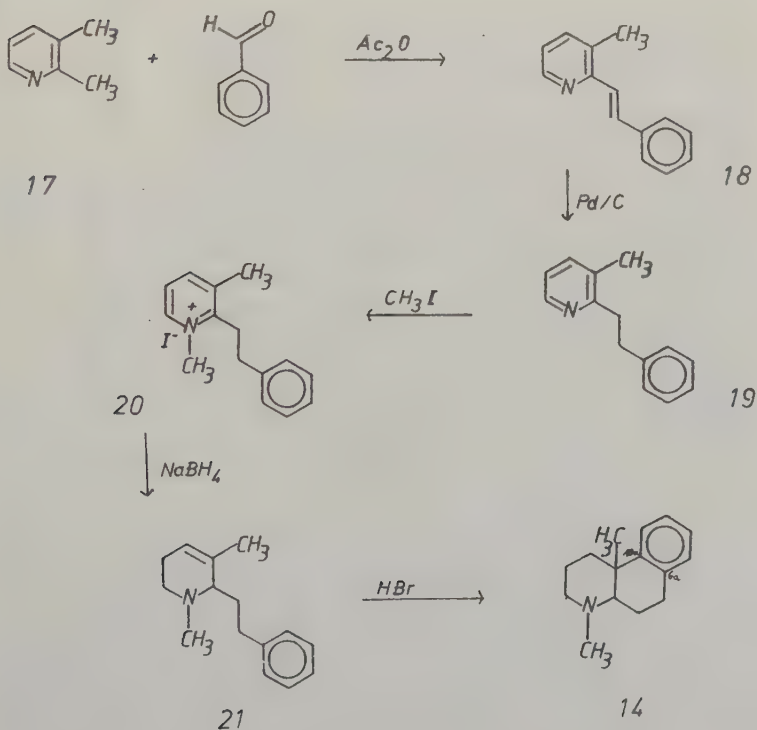


112

2. Allgemeiner Teil

2.1 Synthese von cis-4,10b-Dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[*f*]chinolin 23

In unserem Arbeitskreis ist 4,10b-Dimethyl-1,2,3,4-4a,5,6,10b-octahydrobenzo[*f*]chinolin 14 bereits nach dem folgenden Schema synthetisiert worden:¹⁰⁾



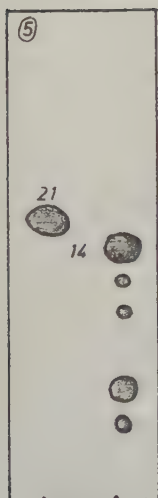
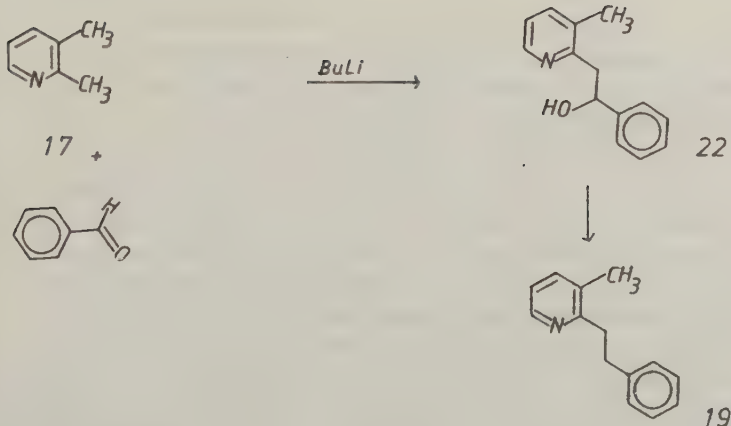
Die angegebenen Ausbeuten sind zwar reproduzierbar, die Kondensation von Benzaldehyd mit 2,3-Dimethylpyridin **17** in Acetanhydrid zu dem Styrylderivat **18** bleibt mit einer Ausbeute von 35 % aber unbefriedigend. Ich erhoffte mir deshalb von einem anderen naheliegenden Syntheseweg eine ergiebiger Ausbeute:

2,4-Lutidine lassen sich mit Butyllithium in 2-Stellung gut metallieren und anschließend mit Aldehyden zu sekundären Alkoholen umsetzen.¹⁴⁾

Eine ähnliche Reaktion sollte mit dem hier benützten 2,3-Dimethylpyridin **17** möglich sein, da die unerwünschte Bildung eines Carbanions an der 3-Methylgruppe auszuschließen ist: Nach Kaiser und Petty¹³⁾ kann 3-Methylpyridin nur unter ganz bestimmten Reaktionsbedingungen metalliert werden, da sich das 3-Methylcarbanion nicht wie die Anionen der 2- und 4-Methylisomere unter Einbeziehung des Ringstickstoffes resonanzstabilisieren kann.

Tatsächlich konnte nach Umsetzung von **17** mit Butyllithium und anschließender Addition von Benzaldehyd 2-Benzyl-hydroxymethyl-3-methylpyridin **22** in einer Ausbeute von 45 % erhalten werden. Dabei läßt sich die Reaktion an typischen Farbbildungen optisch gut verfolgen.

22 kann dann ohne weitere Reinigung in konz. Schwefelsäure/Eisessig dehydratisiert und mit Palladium/Kohle quantitativ zu **19** hydriert werden. Mit diesem Verfahren konnte ich die Ausbeute an **19** gegenüber Literatur um mindestens 10 % steigern.

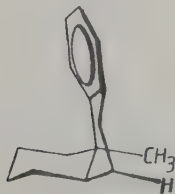


Die Cyclisierung des Borhydridreduktionsproduktes 21 führte, wie die dünnschichtchromatographische Untersuchung ergab, zu keinem einheitlichen Reaktionsprodukt. Auch Schwaetzer hatte ein Gemisch erhalten, aus dem sie mittels Schichtchromatographie 14 isolierte. Bei der von mir durchgeführten säulenchromatographischen Auftrennung des Rohproduktes, erwies sich die Verbindung mit dem größten R_f -Wert als das gewünschte Cyclisierungsprodukt 14. Man erhielt in 25 %iger Ausbeute ein schwach gelb-braun gefärbtes Öl, das im Gegensatz zu Schwaetzer's Angaben nicht fest wurde.

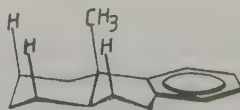
Das ^{13}C -NMR-Spektrum weist die geforderte Anzahl an Signalen für sp^2 - und sp^3 -hybridisierte Kohlenstoffatome auf. Im aromatischen Teil des off-resonance-Spektrums erkennt man zwei Singulets, die den quartären Kohlenstoffatomen C-6a und C-10a von 14 entsprechen. (siehe S. 9) Mit Hilfe der von Beierbeck, Saunders und AnSimon ¹⁵⁾

entwickelten Rechenmethode lassen sich die einzelnen Kohlenstoffatome zuordnen, wobei sich eine gute Korrelation zwischen den gemessenen und berechneten Werten ergibt. (siehe Experimenteller Teil, S.149)

Die Konfiguration des erhaltenen Cyclisierungsproduktes 14 sollte nunmehr -wie früher- anhand der chemischen Verschiebung der angulären Methylgruppe im ^{13}C -Spektrum sowie über deren Linienhalbwertsbreite $\Delta W_{h/2}$ im ^1H -Spektrum bestimmt werden. Generell kann gesagt werden, daß der anguläre Substituent einer Verbindung je nach vorliegender Konfiguration unterschiedlich stark vom axialem, γ -ständigem Wasserstoff abgeschirmt wird. In einer trans-Verbindung mit axialer Methylgruppe kommen dafür jeweils drei Wasserstoffatome in Betracht, in cis-Derivaten mit equatorialer Methylgruppe jedoch nur ein solches Wasserstoffatom. Die Methylgruppe des trans-Isomers absorbiert deshalb im ^{13}C -NMR-Spektrum bei höherem Feld als die des cis-Isomeren. Solche Unterschiede in der ^{13}C -Verschiebung findet man zum Beispiel für die anguläre C-19-Methylgruppe von gesättigten Steroiden wie Androstan oder Cholestan. Der Struktur 14 noch ähnlicher ist das 4a-Methyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthren, das von Reimann ¹⁶⁾ hergestellt wurde. Durch präparative Gaschromatographie trennte er sein Cyclisierungsgemisch in das jeweilige cis- und trans-Isomer 25,26.



25

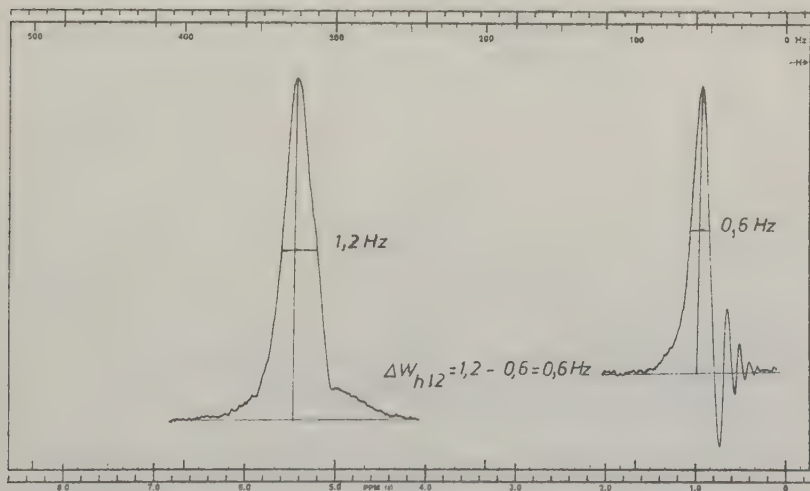


26

Die davon aufgenommenen ^{13}C -NMR-Spektren ergaben folgende chemische Verschiebungen für die anguläre Methylgruppe: = 21,7 ppm für die stärker abgeschirmte CH_3 -Gruppe des trans-Isomeren
31,7 ppm für die CH_3 -Gruppe des cis-Isomeren

Mit einem Wert von 31,93 ppm für die anguläre Methylgruppe handelt es sich folglich bei dem Cyclisierungsprodukt 14 um das cis-Isomer.

Eine weitere Möglichkeit der Konfigurationszuordnung besteht in der Messung der Linienbreite der Signale angulärer Methylgruppen. 17)



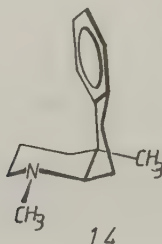
Danach ist die Halbwertsbreite $w_{h/2}$ angulärer Methylgruppen, die trans-Isomeren angehören, stets größer als die der entsprechenden cis-Verbindungen.

Differenzbildung mit der Halbwertsbreite des Tetramethylsilans ergibt eine "Absoluthalbvalsbreite"

$\Delta w_{h/2}$, die für trans-Verbindungen bei durchschnittlich $0,91 \pm 0,14 \text{ Hz}$, für cis-Verbindungen dagegen bei $0,25 \pm 0,11 \text{ Hz}$ liegt. Der ermittelte Wert von $\Delta w_{h/2} = 0,21 \text{ Hz}$ für 14 bestätigt somit

die Zuordnung zur cis-Reihe.

Die intramolekulare Aromatenalkylierung des Tetrahydropyridinderivates **21** führt demzufolge stereoselektiv zu cis-4,10b-Dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[f]chinolin.



2.2 Synthese von trans-4,10b-Dimethyl-1,2,3,4,4a-5,6,10b-octahydrobenzo[f]chinolin **24**

Da durch intramolekulare Aromatenalkylierung, wie im vorigen Kapitel gezeigt wurde, das Benzo[f]-chinolinderivat **14** ausschließlich in der cis-Konfiguration gebildet wird, muß für die Darstellung des entsprechenden trans-Derivates ein anderer Weg eingeschlagen werden. Eine dafür in Betracht gezogene Möglichkeit ist auf Seite **15** skizziert. Danach sollte 1-Methyl-2-tetralon **30** mit Acrylnitril zu **35** umgesetzt werden, das schon die notwendige Anzahl an Kohlenstoffatomen sowie die Stickstofffunktion für das Benzo[f]-

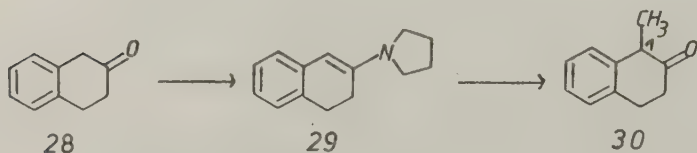
2.2.1 Darstellung des Ausgangsstoffes

3,4-Dihydro-1-methyl-2(1H)-naphthalenon 30

Für die Herstellung von 1-Methyl-2-tetralon **30**

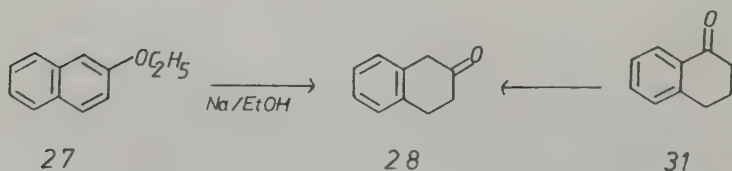
war folgender Weg vorgesehen:

β -Tetralon **28** sollte über das Enamin **29** mit Methyl-iodid zu **30** alkyliert werden.



2-Oxo-tetralin soll sich nach Literatur¹⁹⁾ durch katalytische Hydrierung von β -Naphthol bei 170°C und 170 bar herstellen lassen. Diese Methode, die einen einfachen und schnellen Zugang zum gewünschten Produkt **28** versprach, ließ sich nach Versuchen in unserem Arbeitskreis jedoch nicht reproduzieren.

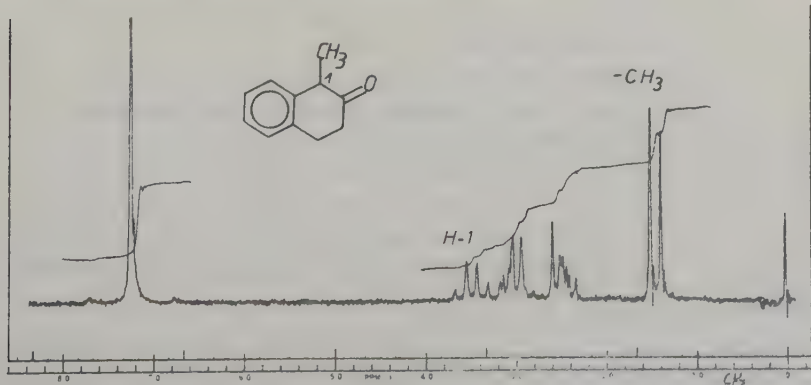
Weitere Möglichkeiten sind die Umwandlung von α -Tetralon **31** zu **28**²⁰⁾ oder die Reduktion von Ethyl- β -naphthylether **27** mit Natrium in Ethanol.



Für die letztere Methode, die hier für die Darstellung von **28** gewählt wurde, steht eine ausführliche und vielfach erprobte Arbeitsvorschrift zur Verfügung.¹⁸⁾ Danach wird der Ethyl- β -naphthylether **27** mit Natrium in Ethanol zum Enolether reduziert und dieser wiederum mit konz. Salzsäure zum Keton **28** hydrolysiert. Das durch kontinuierliche Extraktion mit Benzol isolierte Öl wird mit Natriumbisulfit versetzt, und das ausgefallene Bisulfitaddukt abgetrennt. In dieser Form läßt sich β -Tetralon über lange Zeit an der Luft aufbewahren, da reines β -Tetralon sehr leicht vom Luftsauerstoff oxidativ zersetzt wird.

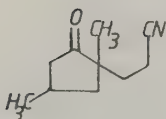
Die Alkylierung von β -Tetralon **28** führte ich über das Enamin, analog der von Stork et al. ausgearbeiteten Herstellungsvorschrift durch.²¹⁾ Stork berücksichtigt dabei die von Julia et al.²²⁾ gemachte Feststellung, daß eine direkte Alkylierung mit Alkylhalogeniden bei β,γ -ungesättigten Ketonen zu schlechteren Ausbeuten führt, da hierbei häufiger Dialkylierungsreaktionen auftreten als bei der direkten Alkylierung von normalen Ketonen.

Das auf diesem Wege gut zugängliche Ausgangsprodukt **30** zeigt im ^1H -NMR-Spektrum bei 3.46 ppm ein Quartett mit einer Kopplungskonstanten von 7 Hz. Diese Signale gehören zu dem benzylständigen Proton H-1, das mit der Methylgruppe koppelt. Die Methylgruppe ihrerseits ist in ein scharfes Dublett mit derselben Kopplungskonstanten aufgespalten.

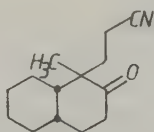


2.2.2 Umsetzung von 1-Methyl-2-tetralon mit Acrylnitril

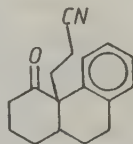
Bei 1-Methyl-2-tetralon **30** handelt es sich um eine CH-acide Verbindung, die sich ohne größere Schwierigkeiten mit vinylogenen Carbonylverbindungen wie z.B. Acrylnitril nach Michael umsetzen lassen sollte. Obwohl **30** zwei CH-acide Zentren besitzt, müßte eine Addition bevorzugt am C-1 Atom erfolgen, da sich sicherlich in Gegenwart von Basen das stabilere tertiäre Carbeniumion ausbilden wird. Diese Überlegungen bestätigen die Verbindungen **32** und **33**, die durch Umsetzung von 2,4-Dimethyl-cyclopentan-1-on bzw. 1-Methyl-cis-2-decalon mit Acrylnitril entstanden: ²³⁾ ²⁴⁾



32



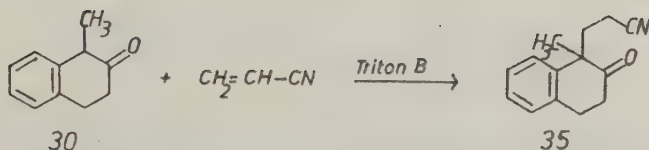
33



34

Ebenso konnten Ginsburg und Pappo ²⁵⁾ durch Addition von Acrylnitril das Phenanthren-Derivat **34** in guter Ausbeute synthetisieren.

Somit sollte 1-(2-Cyanoethyl)-1-methyl-2-tetralon **35** durch Addition von 1-Methyl-2-tetralon **30** an Acrylnitril zugänglich sein:



Zu derartigen Michaeladditionen werden in der Literatur meist folgende Kombinationen an Basen und Lösungsmitteln verwendet:

- 1) Natriumalkoholat in Ethanol ²³⁾
- 2) Zusatz einer katalytischen Menge Natriumhydrid ²⁶⁾
- 3) Triton B in Dioxan ²⁵⁾

Die Versuchsansätze nach Punkt eins und zwei führten zu keinem befriedigenden Ergebnis. In beiden Fällen zeigt die dünnschichtchromatographische Überprüfung neben viel Ausgangsstoff eine größere Anzahl weiterer Reaktionsprodukte. Eine Trennung erschien deshalb nicht sinnvoll.

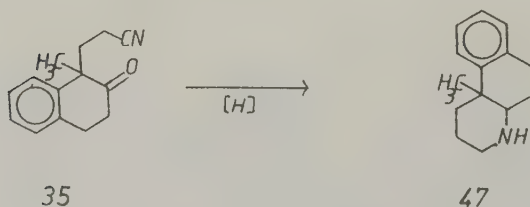
Mit Triton B als Base konnte ich jedoch eine glatte Umsetzung zum gewünschten Produkt 35 erzielen. Die Addition erfolgte unter diesen Reaktionsbedingungen fast quantitativ.

Das Additionsprodukt 35 zeigt im IR-Spektrum eine Nitrilbande bei 2200 cm^{-1} . Außerdem ist im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum gegenüber der Ausgangsverbindung 30 das Quartett des benzylständigen Protons H-1 sowie das Dublett der Methylgruppe verschwunden. (siehe Spektrum S. 17) Die Methylgruppe ergibt jetzt ein scharfes Singulett bei 1,45 ppm, was bedeutet, daß sie sich jetzt an einem quartären Kohlenstoffatom befindet.

Somit hat eine Addition im gewünschten Sinne stattgefunden.

2.2.3 Katalytische Hydrierung von 1-(2-Cyanoethyl)-1-methyl-2-tetralon **35**

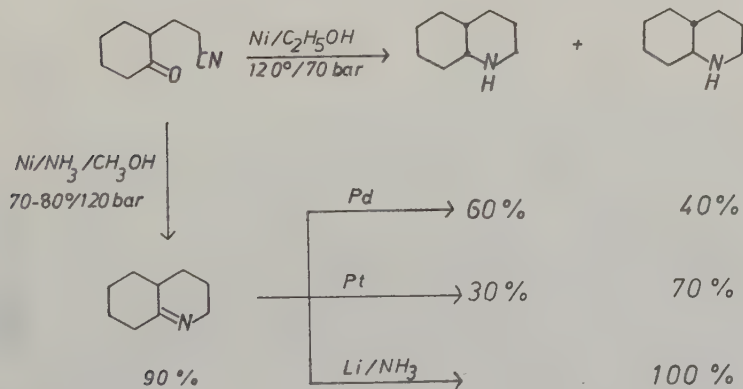
Das Ketonitril **35** besitzt die notwendige Anzahl an Kohlenstoffatomen, so daß durch reduktive Cyclisierung direkt das gewünschte Benzo[*f*]chinolin **47** entstehen sollte. Durch Auswahl eines geeigneten Reduktionsmittels sollte versucht werden, möglichst selektiv das *trans*-Isomer darzustellen.



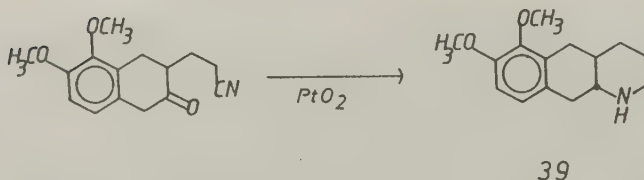
Über eine reduktive Cyclisierung von Ketonitrilen sind eine Reihe von kondensierten N-Heterocyclen zugänglich. So cyclisierten z.B. Lochte und Pittman ²⁷⁾ unter reduktiven Bedingungen (Raney-Nickel, Ethanol) 2-(2-Cyanoethyl)-cyclopentanon **37** zu Octahydro-1,5-pyridin **38** mit einer Ausbeute von 76 %.



Die Stereochemie des entstandenen Produktes hatten sie zwar nicht näher untersucht, aber aufgrund des scharfen Schmelzpunktes ihrer Verbindung **38** die Bildung nur eines Isomeren vermutet. Nach Boekelheide ²⁸⁾ hängt die Struktur solcher Reduktionsprodukte in starkem Maße von Temperatur, Druck und dem verwendeten Katalysator ab. Er reduzierte 2-(2-Cyanoethyl)-cyclohexanon unter verschiedenen Reaktionsbedingungen zu Octahydrochinolinen bzw. Decahydrochinolinen:



Cannon et al.²⁶⁾ cyclisierten 2-(2-Cyanoethyl)-5,6-dimethoxy-2-tetralon stereoselektiv zu *trans*-6,7-Dimethoxy-1,2,3,4,4a,5,10,10b-octahydrobenzo[g]chinolin **39** mit Platinoxid in Ethanol unter Zusatz von Chloroform.



Die Literaturbeispiele zeigen, daß die Auswahl des Katalysators darüber entscheidet, ob bei der Reaktion hauptsächlich *trans*-oder *cis*-Verbindungen entstehen.

-Zuerst hydrierte ich **35** im Autoklaven mit Raney-Nickel bei 34 bar und $120^\circ C$. Dabei sollte nach Lochte und Pittman²⁷⁾ nur ein Isomer erhalten werden.

Nach 20 Stunden wurde der Ansatz aufgearbeitet. Das Dünnschichtchromatogramm zeigte eine Reihe von Reaktionsprodukten, wovon manche Dragendorff positiv waren. Da ein Hauptprodukt nicht erkennbar war, wurde dieses Verfahren nicht weiter verfolgt.



-Mit Platinoxid als Katalysator in Ethanol unter Zusatz einer katalytischen Menge von Chloroform²⁶⁾ konnte eine Cyclisierung zu **47** erreicht werden. Allerdings betrug die Ausbeute nur 33 %. Nicht umgesetztes Ausgangsprodukt kann jedoch bei der Aufarbeitung zurückgewonnen werden. Daß es sich um das gewünschte Benzo[f]-chinolin-Derivat **47** handelte, bewiesen folgende analytischen und spektroskopischen Daten:

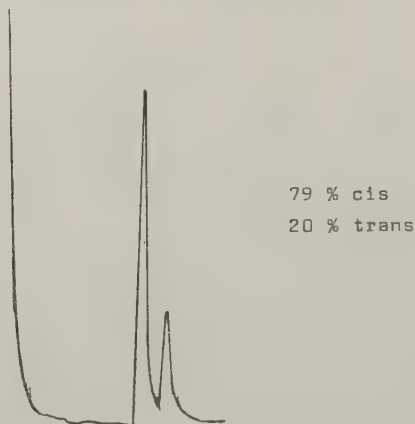
- Das Produkt besitzt einen anderen RF-Wert als **35** und ist auf dem Dünnschichtchromatogramm Dragendorff positiv
- Das Massenspektrum zeigt den richtigen Molekülpeak
- Im IR-Spektrum sind die Keton- und die Nitrilbande verschwunden.
- Im ¹H-NMR-Spektrum spalten die aromatischen Protonen in ein Multiplett auf (vorher Singulett). Ein Proton läßt sich mit D₂O im höheren Feld austauschen. Der δ -Wert der C-Methylgruppe hat sich verändert.
(1.45 $\rightarrow$ 1.12 ppm)

Ob es sich bei dem entstandenen Cyclisierungsprodukt um eine cis- oder trans-Verbindung handelte oder um ein Gemisch der beiden, ließ sich mit ¹H-Spektroskopie nicht feststellen. Eine solche Unterscheidung ist nur mit Hilfe von ¹³C-NMR-Spektroskopie möglich.

Das ¹³C-Spektrum von **47** zeigte die doppelte Anzahl der zu erwartenden Signale. Es war also ein Gemisch der beiden möglichen Isomeren entstanden. Aufgrund des Intensitätsunterschiedes der Signale (Verhältnis 3:1), war offensichtlich eine Komponente bevorzugt gebildet worden. Ein Quartett im off-resonance-Spektrum für das größere Signal bei 31,3 ppm bewies, daß bei der reduktiven Cyclisierung hauptsächlich das cis-Isomer entstanden war. (siehe dazu S.13)

Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu den Ausführungen von Cannon et al.²⁶⁾, die unter denselben Reaktionsbedingungen nur ein trans-Derivat **39** erhalten haben wollen.

Die gaschromatographische Untersuchung zeigte ebenfalls, daß das Öl aus zwei Komponenten bestand. Da im allgemeinen cis-Verbindungen die kürzere Retentionszeit besitzen, ergibt sich folgendes Konzentrationsverhältnis:



-Die Reduktion von 35 mit Platinoxid in Eisessig analog zu Herstellungsvorschriften von Boekelheide²⁸⁾ führte ebenfalls zu einer Cyclisierung im gewünschten Sinne, jedoch in weit besserer Ausbeute. Das entstandene Produkt besaß dieselben spektroskopischen Daten wie das durch Reduktion in Ethanol erhaltene. Auch das Konzentrationsverhältnis der beiden Konfigurationsisomeren war nach GC das gleiche. Somit war wieder überwiegend das cis-Produkt entstanden, obwohl nach den Ausführungen von Boekelheide das trans-Derivat bevorzugt gewesen wäre.

	Ausbeute	GC- Trennung	
		cis	trans
PtO ₂ /Ethanol/CHCl ₃	33 %	76,4 %	24 %
PtO ₂ /Eisessig	69 %	76,0 %	23 %

Obwohl eine Trennung über Gaschromatographie erfolgen könnte, erschien angesichts des ungünstigen Isomerenverhältnisses der eingeschlagene Syntheseweg zur präparativen Darstellung des trans-Isomeren als wenig lohnend.

Da andererseits eine Isolierung des cis-Isomeren über eine Derivatisierung (siehe dazu S. 35) grundsätzlich möglich sein sollte, würden die genannten Reduktionsverfahren einen erheblich kürzeren Zugang zum cis-14 im Vergleich zur Literatur¹⁰⁾ eröffnen.

2.2.4 Reduktion von 1-(2-Cyanoethyl)-1-methyl-2-tetralon mit Metallhydriden

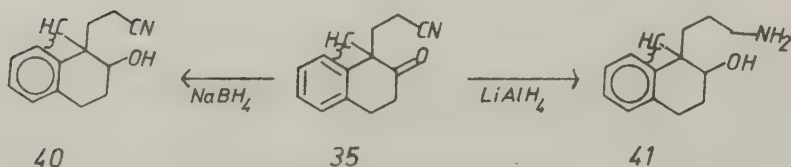
Über die Reduktion von 35 mit Metallhydriden zum Derivat 40/41, anschließender Austausch der Alkoholfunktion gegen Halogenid und Cyclisierung sollte ebenfalls das Benzo[f]chinolinderivat 14 zugänglich sein. Die einzige Schwierigkeit besteht darin, daß bei der Reduktion der Carbonylgruppe mit einem Isomerengemisch zu rechnen ist. Da anzunehmen ist, daß der sperrige Cyanoethylrest sich in equatorialer Stellung am asymmetrischen Atom C-1 befindet, würde nur bei einer equatorial-ständigen Hydroxylgruppe nach Ringschluß das gewünschte trans-konfigurierte Cyclisierungsprodukt entstehen.

In der Literatur findet man mehrere Untersuchungen über die Stereochemie der Reduktion von cyclischen Ketonen mit Lithiumaluminiumhydrid und Natriumborhydrid.^{29) 30)} Danach führt die Reduktion je nach Wahl des Lösungsmittels mehr oder weniger bevorzugt zu einer axialständigen Hydroxylgruppe.

Bei den hier durchgeführten Reduktionen von **35** mit Natriumborhydrid und Lithiumalanat zu **40** bzw.

41 konnte ich ein Isomerenverhältnis von etwa 50 : 50 feststellen.

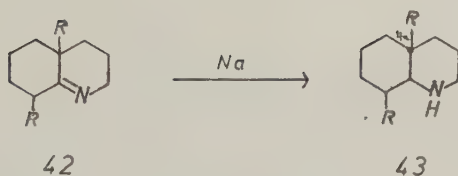
Im ^1H -NMR-Spektrum waren zwei gleich große Singulett für die C-Methylgruppe vorhanden (1,27 und 1,23 ppm), deren Gesamtintegration drei Protonen entsprach.



Eine Halogensubstitution und anschließende Cyclisierung wurde nicht mehr durchgeführt, da aufgrund des Isomerengemisches eine stereoselektive Darstellung des *trans*-Benzo[f]chinolins **24** nicht mehr möglich erschien.

2.2.5 Darstellung von 10b-Methyl-1,2,3,5,6,10b-hexahydrobenzo[f]chinolin **46** und Reduktion dieser Verbindung mit Alkalimetallen

Vierhapper und Eliel ³¹⁾ benutzten als Ausgangssubstanzen für die stereoselektive Synthese von *trans*-Decahydrochinolinen **43** 2,3,4,5,6,7,8,10-octahydrochinolinderivate **42**.



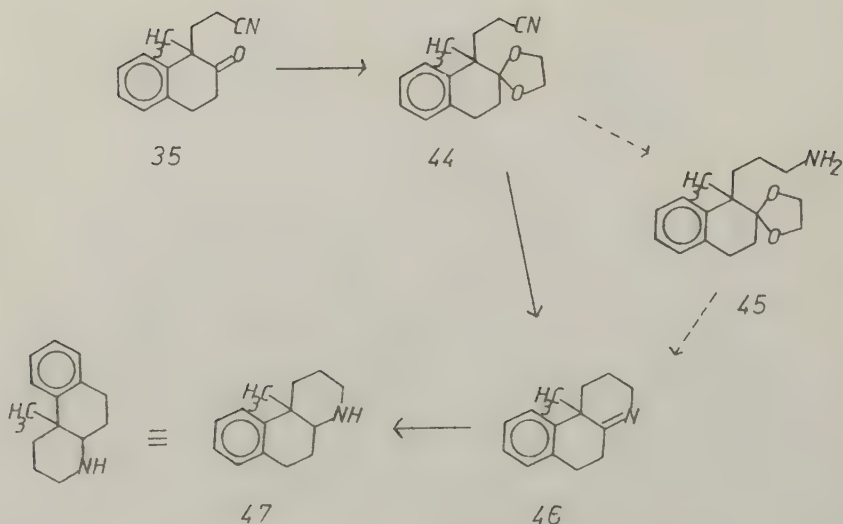
Sie reduzierten sie mit Alkalimetallen in Ethanol ausschließlich zu trans-Verbindungen. Die Konfiguration am Kohlenstoffatom C-4a ist vorgegeben. Über die endgültige Konfiguration des Heterocyclus entscheidet deshalb die Hydrierung der Imin Doppelbindung.

Durch eine Reduktion nach Birch mit Natrium oder Lithium ist nach ³¹⁾ dagegen das trans-Derivat gezielt darstellbar. Deshalb müßte die gewünschte trans-Verbindung 24 durch Reduktion von 10b-Methyl-1,2,3,5,6,10b-hexahydrobenzo[f]chinolin 46 mit Natrium herzustellen sein.

Hydrierungen von cyclischen Iminen mit Edelmetallkatalysatoren führen größtenteils zu cis-Verbindungen.

28) Dies bestätigt auch die bereits durchgeführte reduktive Cyclisierung von 35 mit Platinoxid. (siehe dazu S.24) Dabei entsteht intermediär ebenfalls die oben genannte Iminstruktur, welche dann zu 76% zum cis-Derivat hydriert wurde.

Die Synthese von 24 wurde in Anlehnung an ³¹⁾ wie folgt durchgeführt (Formel siehe S. 15);



Das Dioxolan 44 erhielt man in fast quantitativer Ausbeute aus 35 und Ethylenglykol.

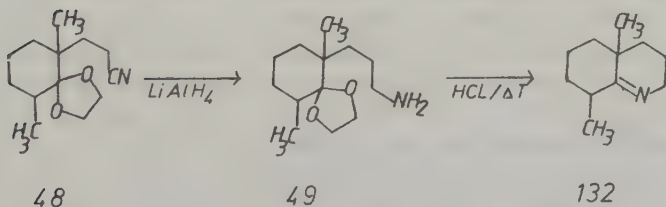
Zur Reduktion der Nitrilgruppe stehen mehrere Methoden zur Verfügung. Lithiumalanat oder Lithiumalanat/Aluminiumchlorid werden am häufigsten eingesetzt. Mit Natriumborhydrid lassen sich nur solche Nitrile reduzieren, die durch elektronenanziehende Substituenten aktiviert sind. Das System Natriumborhydrid/Kobaltchlorid ermöglicht jedoch auch die Reduktion von nicht aktivierten Nitrilen. ³²⁾

Da die Handhabung von Natriumborhydrid in der Praxis einfacher ist als die von Lithiumalanat, reduzierte ich das Nitril 44 mit Natriumborhydrid/Kobaltchlorid. Die Ketalstruktur wird dabei nicht angegriffen.

Die nähere Untersuchung des in guter Ausbeute (80%) erhaltenen Reduktionsproduktes brachte ein überraschendes Ergebnis:

Es war nämlich nicht das erwartete Reduktionsprodukt **45** entstanden, sondern unmittelbar das Cyclisierungsprodukt **46**. Die stark saure Aufarbeitung muß eine Spaltung des Ketals und eine sofortige Reaktion des Ketons mit dem Amin zur Schiff'schen Base bewirkt haben.

Diese sofortige Ringschlußreaktion wäre sicherlich bei neutraler oder alkalischer Aufarbeitung nicht aufgetreten, wie analoge Reduktionen von Vierhepper und Eliel ³¹⁾ zeigen. Sie reduzierten die Verbindung **48** mit Lithiumalanat, hydrolysierten mit Wasser und schwachem Alkali und erhielten das Amin **49**. Die noch intakte Ketalstruktur wurde durch Rückflußkochen mit 2N-Salzsäure gespalten. Dabei cyclisiert **49** zu **132**. Der gleiche Syntheseweg wurde auch von Cohen und Witkop ³³⁾ benutzt, die ebenfalls ein 2,3,4,5,6,7,8,9-Octahydrochinolin synthetisierten.



Verbindung **44** kann demnach in einem "Eintopfverfahren" mit Natriumborhydrid/Kobaltchlorid reduziert und bei der Aufarbeitung direkt zu 10b-Methyl-1,2,3,5,6,10b-hexahydrobenzo[f]chinolin **46** cyclisiert werden.

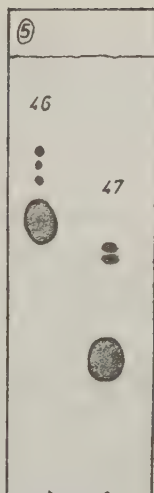
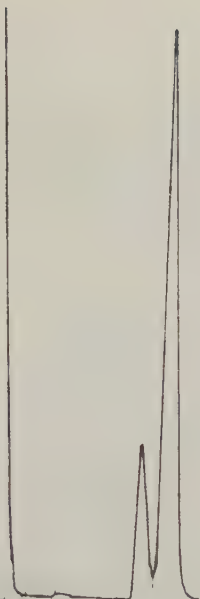
46 läßt sich wie folgt charakterisieren:

- Die Nitrilbande bei 2200 cm^{-1} im IR-Spektrum ist nicht mehr vorhanden, dafür ist eine scharfe Bande bei 1650 cm^{-1} für das Imin entstanden.
- Masse und Analyse des destillierten Öles stimmen mit den geforderten Werten überein.
- Im ^1H -NMR-Spektrum ist kein Signal mehr für die vier Ethylendioxyprotonen, die bei **44** einen δ -Wert von 4.02 ppm besaßen, zu sehen. Die aromatischen Protonen, die bei **44** als Singulett erschienen, spalten jetzt in ein Multiplett auf. Die Integration des aliphatischen Bereichs entspricht der geforderten Anzahl an aliphatischen Protonen.

Die Reduktion des cyclischen Azomethins **46** mit Natrium in Ethanol führte nahezu quantitativ zu **47**.

Die gaschromatographische Überprüfung der Zusammensetzung des Rohprodukts verschiedener Ansätze zeigte dabei, daß das Verhältnis der isomeren cis- und trans-Formen von **47** abhängig war von der Menge des zugefügten Natriums und des verwendeten Ethanol/Wasser-Gemisches. Daraufhin wurden diese Mengenverhältnisse solange variiert, bis der Anteil des trans-Isomeren auf 80 % gesteigert werden konnte (glc). Diese Isomerenverteilung ist jederzeit mit der entwickelten Herstellungsmethode zu reproduzieren.

Das entstandene Benzo[f]chinolin **47** weist einen erheblich niedrigeren R_f -Wert auf als die Ausgangsverbindung **46**. Außerdem läßt es sich im Gegensatz zu **46** auf dem Dünnschichtchromatogramm mit Dragendorff's-Reagenz detektieren.



Im IR-Spektrum läßt sich die erfolgte Reduktion durch die fehlende Iminbande bei 1650 cm^{-1} belegen.

Im ^1H -NMR-Spektrum vermindert sich die Integration im Bereich der aliphatischen Protonen durch D_2O -Austausch um ein Wasserstoffatom.

Die Anzahl der Signale und ihre Multiplizitäten im ^{13}C -NMR-Spektrum bestätigen, daß die richtige Verbindung vorliegt. Zwei Singulets und vier Dubletts im aromatischen Bereich beweisen, daß die Benzo[f]-chinolingrundstruktur vorhanden ist. Das Signal für die 10b-Methylgruppe bei 21,29 ppm läßt sich durch die Aufspaltung im off-resonance (Quartett) eindeutig identifizieren. Da die chemische Verschiebung der angulären Methylgruppe für trans-Isomere aufgrund der stärkeren Abschirmung durch axialen γ -ständigen Wasserstoff bei ungefähr 20-22 ppm liegt, handelt es sich hierbei um das trans Benzo[f]chinolin 47 (siehe dazu S. 13)

Im ^{13}C -Spektrum sind neben der stimmenden Anzahl an Kohlenstoffatomen für das trans-Isomere auch in entsprechend geringerer Intensität Signale der cis-Form zu erkennen. Dabei läßt sich hierfür die anguläre Methylgruppe bei 31.07 ppm eindeutig zuordnen, wodurch erneut die Bedeutung dieses Signals für die Zuordnung der Stereoisomeren unterstrichen wird.

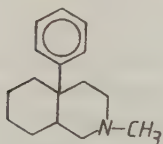
Daß bei der Reduktion mit Alkalimetallen immer ein gewisser Prozentsatz an cis-Verbindung entsteht, konnte der Arbeit von Vierhapper und Eliel ³¹⁾ entnommen werden, die auch einen 10 %igen cis-Anteil in Kauf nehmen mußten.

Eine parallel durchgeführte Reduktion des Azomethins 46 mit Lithiumalanat brachte keine so guten Ergebnisse. Die Ausbeute an sekundärem Amin 47 lag wesentlich niedriger (55%) und außerdem war das gefundene Isomerenverhältnis ungünstiger (glc: 30% cis, 67% trans). Dies steht im Gegensatz zu Erfahrungen von El.-Barbary, Carlsson und Lawesson ³⁴⁾, die $\Delta^{1,9}$ -Octahydrochinolin mit Lithiumalanat zu Decahydrochinolin mit einer Ausbeute von 86% und einem trans-Anteil von 96% reduzieren konnten.

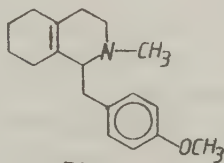
2.2.6 trans-1,4-Dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[f]chinolin 24

Die N-Methylierung des sekundärenamins 47 sollte keine großen Schwierigkeiten bereiten. In der Literatur findet man hauptsächlich drei Methoden zur Methylierung von sekundären cyclischen Aminen. Dabei erfolgt immer zuerst eine Reaktion des Amins mit einer hinzugefügten Carbonylkomponente zur Additionsverbindung, welche dann zum entsprechenden tertiären Amin reduziert wird.

Boekelheide und Schilling³⁵⁾ erhielten dabei das Decahydrochinolin-Derivat **50** mit Formaldehyd/Raney-Nickel. Auch die reduktive Alkylierung zu **51** wurde von Schnider³⁶⁾ mit Raney-Nickel durchgeführt.



50

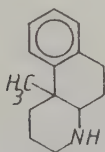


51

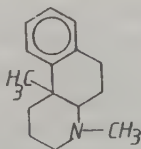
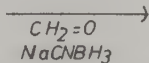
Über eine Leuckart-Wallach-Reaktion, bei der das Additionsprodukt aus Amin und Carbonylverbindung mit Ameisensäure reduziert wird, können selektiv Amine dargestellt werden, die leicht reduzierbare oder Hydrierungskatalysatoren vergiftende funktionelle Gruppen enthalten.^{37) 38)}

Eine sehr einfache und schonende Methode stellt auch die von mir verwendete Reduktion mit Natriumcyanoborhydrid bei Raumtemperatur dar.^{39) 26)}

Dazu wurde das Benzo[*f*]chinolinderivat **47** mit Formaldehyd versetzt und die Additionsverbindung mit Natriumcyanoborhydrid reduziert. Dabei erhielt ich das N-Methyl-Derivat **24** in 82 %iger Ausbeute.



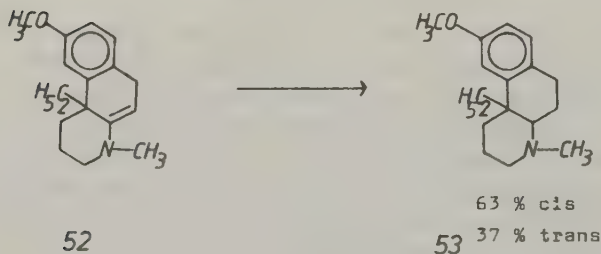
47



24

Im ^1H -NMR-Spektrum erkennt man jetzt ein zusätzliches Singulett bei 2.30 ppm für die N-Methylgruppe. Ein D_2O -Austausch erfolgt nicht mehr. Das Isomerenverhältnis nach GC ist unverändert geblieben.

Die Trennung der beiden Isomeren erfolgte über Salzbildung und fraktionierte Kristallisation, ähnlich einer Methode von Takeda et al.⁴⁰⁾ bzw. Vierhapper und Eliel³¹⁾. Takeda et al. erhielten bei der katalytischen Hydrierung des Enamins **52** ein Isomerengemisch aus 63 % cis- und 37 % trans-10b-Ethyl-9-methoxy-4-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octa-ethylbenzo[f]chinolin **53**.

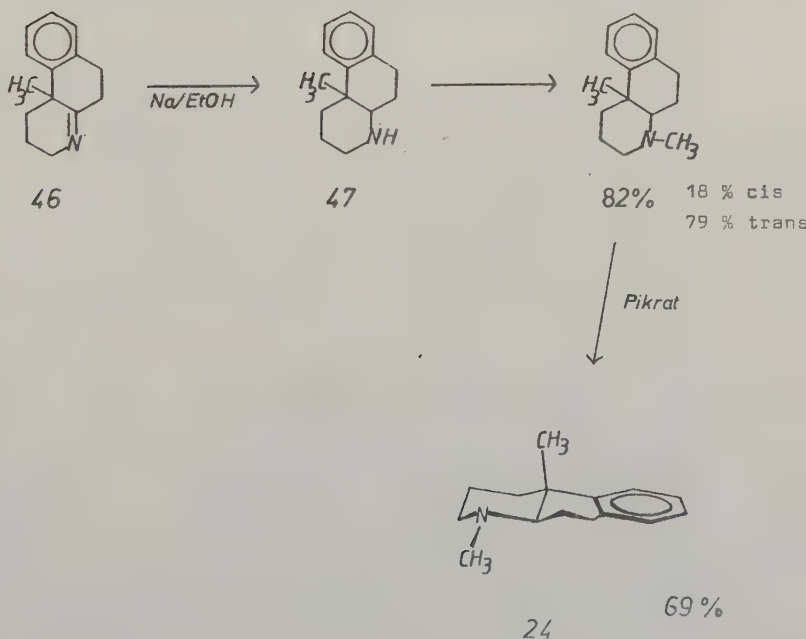


Das reine trans-Isomer isolierten sie über das Pikrat. Dabei bedienten sie sich der Tatsache, daß das Pikrat der trans-Verbindung ein kleineres Löslichkeitsprodukt besitzt als das der cis-Verbindung. Dadurch fällt das trans-Derivat zuerst aus und läßt sich von cis-Isomeren abtrennen. Das Salz wird nach dem Umkristallisieren mit Natronlauge verdrängt und die Base mit Chloroform extrahiert.

Auch Vierhapper und Eliel³¹⁾ reinigten auf diese Art und Weise ihre durch Reduktion mit Alkalimetallen erhaltenen Decahydrochinolinderivate **43**. (S. 27)

Diese Methode ließ sich sehr gut auf das Benzo[*f*]-chinolin **24** übertragen. Damit konnte ich 70 % des trans-Anteils aus dem Gemisch isolieren. Die gas-chromatographische Untersuchung ergab eine Reinheit von 99%.

Damit steht mit der Reduktion der Schiff'schen Base **46** mit Natrium, Fällung des N-Methylderivates **47** mit Pikrinsäure und anschließender Regenerierung der Base ein Syntheseweg zur Verfügung, der es erlaubt trans-1,4-Dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo-[*f*]chinolin **24** im präparativen Maßstab herzustellen.



2.3 Vergleich der spektroskopischen Daten von cis- und trans 1,4-Dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octa-hydrobenzo[*f*]chinolin 14, 24

Im ^1H -NMR-Spektrum ist eine Unterscheidung der beiden Isomeren kaum möglich. Auf der folgenden Seite sind zum Vergleich die ^1H -Spektren der beiden Isomeren 14 und 24 abgebildet.

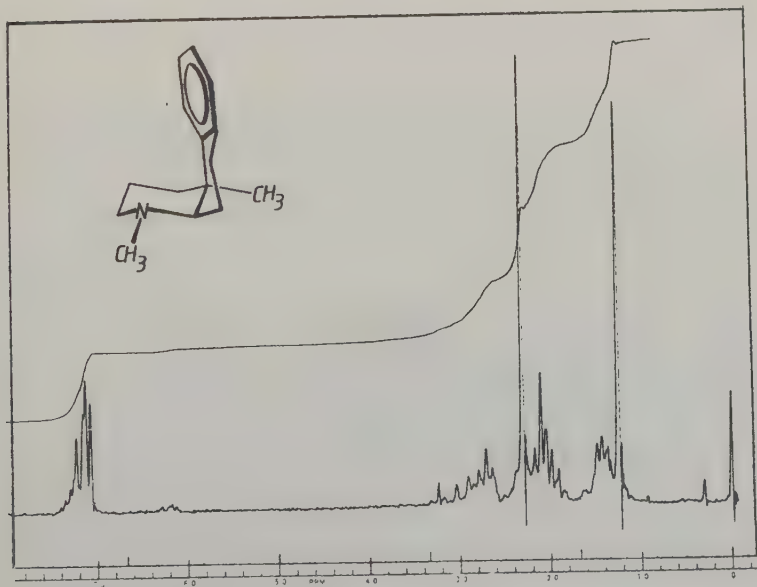
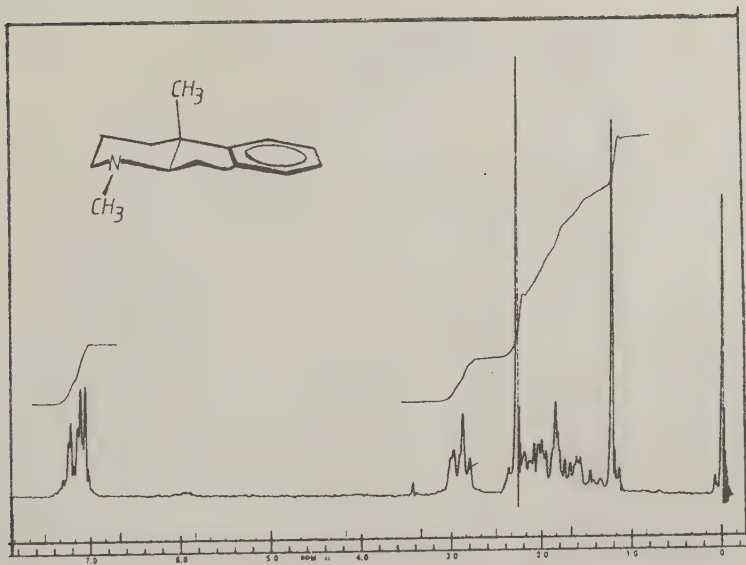
Die N-Methyl- und die anguläre 10b-Methylgruppe erscheinen bei demselben δ -Wert als Singulett.

In anderen Fällen ist die chemische Verschiebung der angulären Methylgruppe in cis- und trans-Derivaten unterschiedlich. So beträgt zum Beispiel der δ -Wert dieser Gruppe im cis-4a-Methyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthren 25 1.25 ppm und im entsprechenden trans-Derivat 1.07ppm¹⁶ (siehe S.12). Eine geringere Differenz der chemischen Verschiebung der angulären Methylgruppe ergibt sich für 1,4a-Dimethyldecahydrochinolin (cis: 1.00ppm; trans: 0.98ppm).

Im ^{13}C -NMR-Spektrum ist eine Zuordnung und damit die Entscheidung, ob es sich bei der synthetisierten Verbindung um ein cis- oder trans- Isomer handelt, eindeutig möglich. Die Unterscheidung erfolgte wieder aufgrund der chemischen Verschiebung der angulären 10b-Methylgruppe: (siehe dazu S. 13)

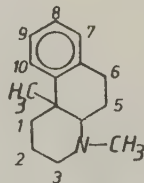
^{13}C -NMR-Verschiebung der angulären Methylgruppe in CDCl₃:

Verbindung	δ (ppm)	
	cis	trans
14	31,93	
24		23,34
25,26	31,5	23,34
1,4a-Dimethyl-decahydro-chinolin	21,3	19,1



In der nachfolgenden Tabelle sind die δ -Werte des ^{13}C -Spektrums von beiden synthetisierten Isomeren **14** und **24** vollständig gegenübergestellt:

C-Atom	δ (ppm) in CDCl_3	
	cis 14	24 trans
10a	143,39	146,30
6a	136,1	134,19
7	129,19	128,49
9	125,70	125,59
8	125,30	125,34
10	125,10	124,55
4a	67,58	68,76
3	55,88	58,34
10b	37,95	37,44
1	37,01	36,65
5	25,90	22,11
2	22,66	21,69
6	19,69	28,42
N-CH ₃	43,41	43,32
C-CH ₃	31,93	23,14

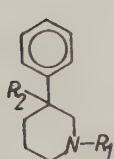


Die Halbwertsbreite im ^1H -Spektrum der trans-Verbindung **24** ist mit 0,9 Hz wesentlich größer als die der cis-Verbindung **14** (0,21 Hz). Diese gemessenen Werte stimmen dabei gut mit den gefundenen Durchschnittswerten (siehe dazu S. 13) überein.

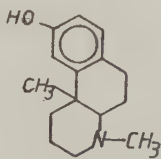
Auf die Unterschiede im Fingerprintbereich des IR-Spektrums (siehe Spektrenanhang) sowie in der Fragmentierung des Massenspektrums sei noch kurz hingewiesen. Sie sind zwar charakteristisch, aber für eine eindeutige Konfigurationszuordnung wenig geeignet.

2.4 Pharmakologische Aspekte

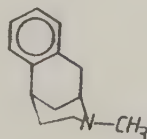
3-Alkyl-3-phenylpiperidin-Derivate **54** besitzen nach Literatur ⁴¹⁾ eine gute analgetische Wirksamkeit und eine hohe Suchtschwelle. Octahydrobenzo[f]-chinoline haben mit diesen Substanzen eine große strukturelle Ähnlichkeit; Aromat und Piperidinring sind hierbei über eine zusätzliche Alkylbrücke miteinander verbunden, woraus sich gegenüber **54** stabilisierte Konformationen ergeben. Die beiden Ringe sind jetzt ähnlich wie im Benzomorphan **56** verknüpft.



54



55



56

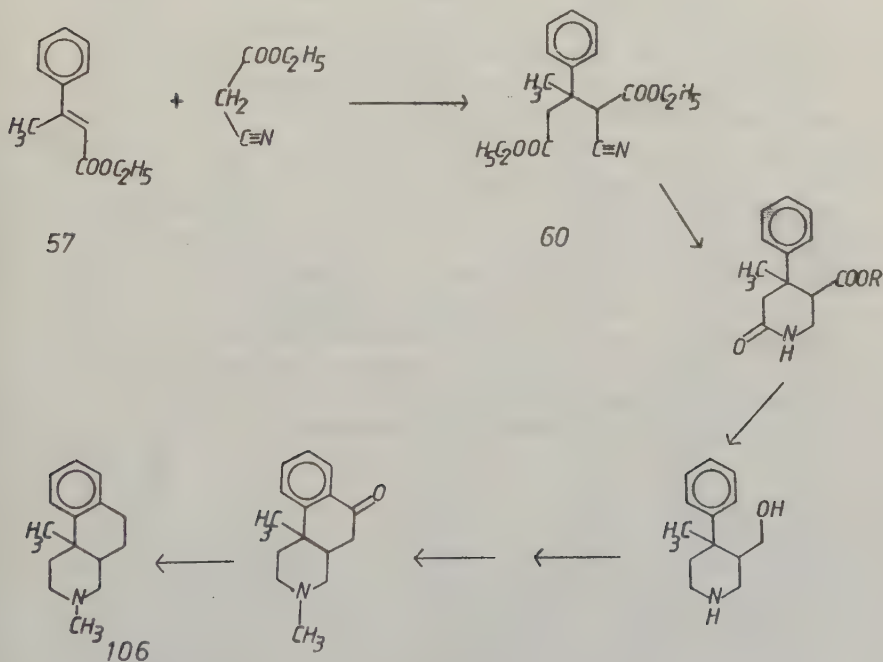
Aufgrund dieser strukturellen Ähnlichkeiten führten Takeda et al. ⁴⁰⁾ eine pharmakologische Untersuchung der über einen anderen Weg hergestellten cis- und trans-Isomeren von 10b-Methyl-9-hydroxy-4-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[f]chinolin **55** durch. Sie stellten dabei fest, daß das cis-Derivat stärker analgetisch wirksam ist als Pethidin. Das trans-Derivat zeigte bei einer Dosierung von 22,5 mg/kg keine Wirkung. Das 10b-ethyl-9-hydroxy-4-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[f]chinolin war sowohl in der cis- als auch in der trans-Konfiguration in seiner analgetischen Wirkung dem Morphin gleichgestellt. Eine Verallgemeinerung über das Verhältnis von analgetischer Wirksamkeit und Stereochemie der Ringverknüpfung ist also nicht möglich. Ebenso ist eine aromatische Hydroxylgruppe in 3-Stellung nicht zwingend notwendig: α -Prodin und Petnidin weisen ebenfalls morphinähnliche analgetische Eigenschaften auf,

Die hier hergestellten cis- und trans-Isomeren **14** und **24** dürften demnach ein hohes analgetisches Potential besitzen, was eine im Anschluß an diese Arbeit durchzuführende pharmakologische Untersuchung beweisen soll.

3. Synthese von trans-3,10b-Dimethyl-1,2,3,4,4a-5,6,10b-octahydrobenzo[f]isochinolin 106

Da über intramolekulare Aromatenalkylierung ausschließlich das cis-Isomer erhalten worden war⁶⁾, muß ein neuer Syntheseweg beschritten werden.

Nach folgendem Syntheseplan war die Darstellung der gewünschten Verbindung vorgesehen:

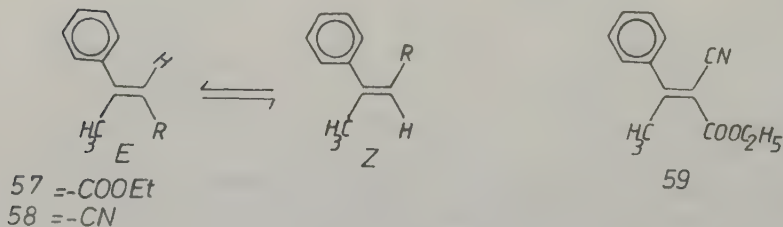


Eventuell nach der Cyclisierung auftretende Isomerengemische sollten durch fraktionierte Kristallisation voneinander trennbar sein. (siehe dazu S. 35)

3.1 Darstellung von 3-Methylzimtsäure-Derivaten und anschließende Umsetzung mit Malonsäure- diethylester bzw. Cyanessigester

In der Literatur werden 3-Methylzimtsäureethylester **57** bzw. 3-Methylzimtsäurenitril **58** nach Reformatsky aus Acetophenon und Bromessigester ⁴²⁾ oder Bromacetonitril ⁴³⁾ hergestellt. In der vorliegenden Arbeit wurde jedoch versucht, die beiden Zimtsäurederivate nach einer neueren Synthesemethode darzustellen. Dazu wurde Acetophenon nach Horner mit Ethoxycarbonylmethylphosphonsäurediethylester bzw. Cyanomethylphosphonsäurediethylester umgesetzt. Dabei konnte ich die Zimtsäureverbindungen in wesentlich besserer Ausbeute als nach Reformatsky erhalten.

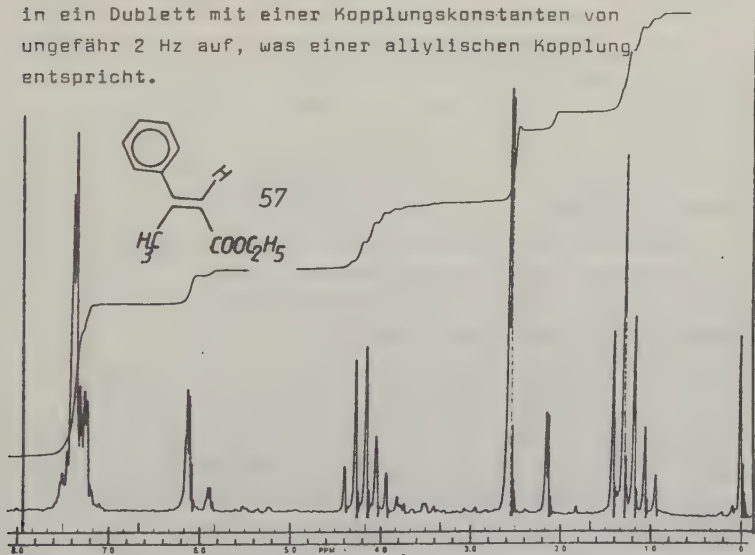
Normalerweise werden bei der Carbonylglefinierung äquimolare Mengen von Olefinierungsreagenz eingesetzt. Baas et al. ⁴⁴⁾ stellten jedoch bei der Synthese von A-Thia-Vitamin A fest, daß die Verwendung von einem mol Keton und zwei mol Phosphonat zu wesentlich besseren Ergebnissen führte. Auf diese Art und Weise konnte ich bei der Synthese der Zimtsäurederivate **57** und **58** eine weitere Ausbeutesteigerung erzielen. (~86 % Ausbeute)



Allerdings ergab sich dabei das Problem, daß sich überschüssiges Olefinierungsreagenz und Endprodukt nicht durch Destillation trennen ließen. Dies konnte ich dadurch lösen, daß der Phosphonsäurediester mit Natriumiodid

zum wasserlöslichen Phosphonsäuremonoester gespalten wurde ⁴⁵⁾ und somit nur die Zimtsäureverbindung mit Ether extrahiert werden konnte. Diese Art der Aufarbeitung wurde auch bei 58 angewandt.

Bei der Carbonylolefinierung entsteht ein Isomerengemisch. Beide Zimtsäurederivate, Ester und Nitril, stellen jeweils ein E/Z -Gemisch dar. Dies erkennt man sehr gut an den ¹H-NMR-Spektren. Es erscheinen sowohl für das olefinische Proton als auch für die Methylgruppe zwei Signale mit unterschiedlicher chemischer Verschiebung. Dabei spaltet jedes Signal zusätzlich in ein Dublett mit einer Kopplungskonstanten von ungefähr 2 Hz auf, was einer allylischen Kopplung entspricht.



So erhält man zum Beispiel im ¹H-NMR-Spektrum des 3-Methylzimtsäureesters bei 6.17 und 5.93 ppm je ein Dublett für das olefinische Proton. Die Gesamtintegration von beiden Signalen entspricht einem Proton. Ähnliches gilt für das Singulett der Methylgruppe, das bei 2.58 und 2.15 ppm erscheint. Bemerkenswert ist außerdem, daß die Signale bei 6.17 und 2.58 ppm die größere Intensität besitzen.

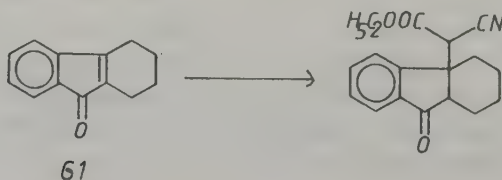
(Verhältnis ist ungefähr 3:1)

Bei der Reaktion wird demnach die E-Konfiguration bevorzugt gebildet, d.h. das olefinische Proton befindet sich auf derselben Seite der Doppelbindung (S. 42) wie der Phenylring. Dadurch wird das olefinische Proton stärker entschirmt als in der cis-Konfiguration und erleidet eine paramagnetische Verschiebung. Die Methylgruppe, die sich auf derselben Seite wie die Carboxylgruppe befindet, wird durch diese ebenfalls ins tiefere Feld verschoben. Die E-Konfiguration ist auch sterisch begünstigt, da sich die raumbeanspruchenden Substituenten so am wenigsten behindern.

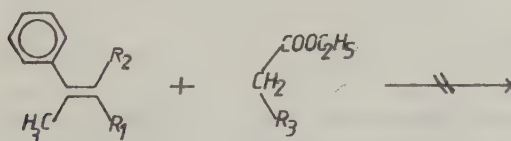
Als weiteres Zimtsäurederivat wurde der 2-Cyan-3-methyl-zimtsäureethylester nach Knoevenagel aus Cyanessigester und Acetophenon hergestellt.⁴⁶⁾ Die drei vinylogenen Carbonylverbindungen 57, 58 und 59 sollten in Gegenwart basischer Katalysatoren mit Malonsäurederivaten nach Michael umgesetzt werden.

Mit Zimtsäureestern bzw. Zimtsäurenitrilen werden laut Literatur fast quantitative Ausbeuten erzielt.⁴⁷⁾⁴⁸⁾ Auch α -substituierte Zimtsäureester wie z.B. 2-Methylzimtsäureethylester reagieren glatt mit β -Dicarbonylverbindungen.⁴⁹⁾

Ob in gleicher Weise auch β -Methylzimtsäurederivate reagieren würden, war fraglich; denn in der Literatur fand ich keine Beispiele für derartige Michael-additionen. Lediglich ein verwandtes System wie in 61 konnte von Parham und Czuba⁵⁴⁾ erfolgreich mit Cyanessigester umgesetzt werden und ermutigte mich zu meinem Synthesevorhaben.



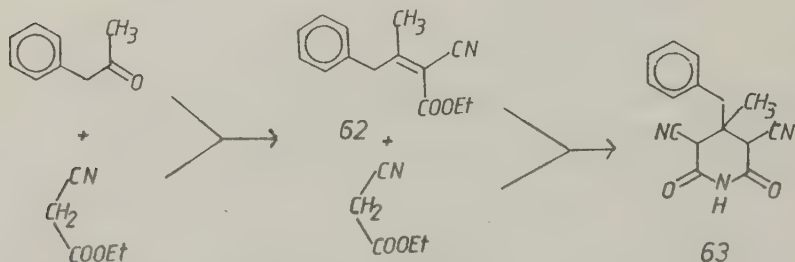
Es zeigte sich jedoch bald, daß β -Methylzimtsäurederivate wie 57, 58 und 59 nicht nach Michael umzusetzen waren. Weder eine Variation der Reaktionsbedingungen und der eingesetzten Basen noch die Erhöhung der CH-Acidität der β -Dicarbonylkomponente (Malonsäureester $\rightarrow$ Cydnessigester) bewirkten eine Addition. Auch eine zusätzliche Aktivierung der Doppelbindung wie in 59 führte zu keinem Erfolg. In der folgenden Tabelle sind alle Versuche aufgelistet. Sie wurden jeweils in Analogie zu den erwähnten Literaturvorschriften durchgeführt:



Vinyloge Carbonyl- verbindung	CH-acide Verbindung	Base	Literatur- vorschrift
$R_1 = -COOR$	$R_3 = CN$	$NaOC_2H_5$	49
$R_2 = -H$	"	"	50
"	"	"	51
"	"	Triton B	52
"	K -salz von $R_3 = CN$		
$R_1 = -CN$	$R_3 = -COOR$	$NaOC_2H_5$	53
$R_2 = -H$	"	"	51
"	"	Triton B	52
$R_1 = -CN, R_2 = -COOR$	$R_3 = -CN$	$NaOC_2H_5$	49
" "	K -salz von $R_3 = -CN$		

Möglicherweise ist das endständige Kohlenstoffatom des vinylogen Systems sterisch durch die beiden Reste so stark abgeschirmt, daß keine Reaktion mehr erfolgen kann, oder aber die Aktivierung des Michaelsystems durch die Ester- bzw. Cyanogruppen reicht nicht aus.

Beispiele für eine Michaeladdition an 3,3-disubstituierte vinyloge Carbonylverbindungen stellen die Synthese der sog. Guareschlimide dar.⁵⁵⁾



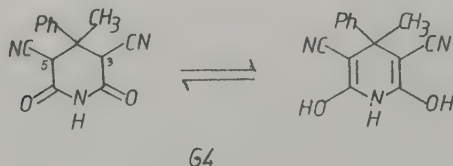
Die dabei auftretende Zwischenstufe 62, die nicht isoliert wird und im zweiten Reaktionsschritt nach Michael mit Cyanessigester zu 63 umsetzbar ist, weist große Ähnlichkeit mit meinen Zimtsäureverbindungen 57/58/59 auf.

In Analogie dazu versuchte ich Acetophenon mit Cyanessigester umzusetzen. Nach ungefähr 60 stündigem Rühren in alkoholischem Ammoniak⁵⁶⁾ und anschließender Hydrolyse fielen gelbe Flocken aus, die sich aus viel Ethanol umkristallisieren ließen.

Ihre analytische Untersuchung zeigte, daß tatsächlich das bisher noch nicht bekannte Guareschi-Produkt

64 entstanden war und damit feststand, daß unter den verwendeten Reaktionsbedingungen eine Michael-Addition stattgefunden hatte.

Die Ausbeute von nur 15 % war allerdings nicht befriedigend.



Die Verbindung **64** kann grundsätzlich in der Imid- oder in der Dienolform vorliegen. Im IR-Spektrum erkennt man deutlich die Säureamidbanden.

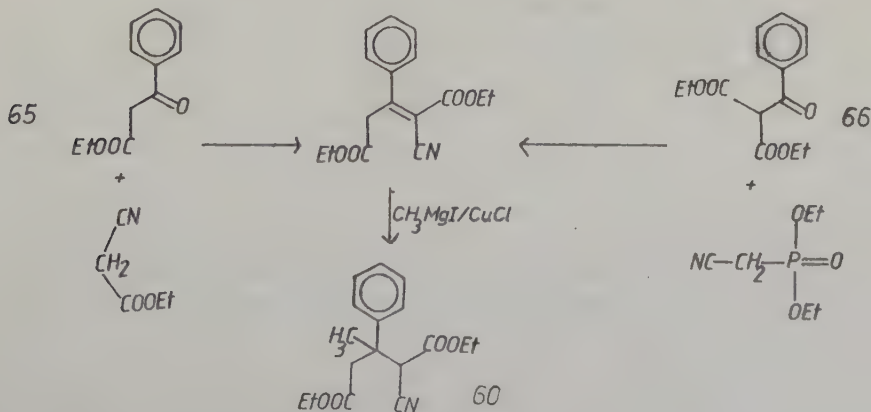
Eine breite OH-Bande ist nicht vorhanden.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt ein ganz anderes Bild. Signale für die beiden aliphatischen Protonen H-3 und H-5 der Imidform sind nicht vorhanden. Dafür erhält man ein Singulett bei 5.33 ppm, dessen Integration zwei Protonen entspricht, und das durch D_2O ausgetauscht wird. Daraus läßt sich ableiten, daß das Molekül in Lösung als Dienol vorliegen muß.

Da die Ausbeute an **64** von vornherein sehr klein und nach Literatur⁵⁷⁾ auch bei der anschließenden Verseifung einer Nitrilgruppe und Decarboxylierung mit erheblichen Substanzverlusten zu rechnen war, wurde dieser Syntheseweg nicht weiter verfolgt.

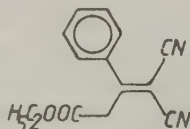
3.2 Umsetzung von Benzoylessigester nach Knoevenagel bzw. Benzoylmalonester nach Horner

Obwohl **60** (S.41) nicht durch Michael Addition an **57** darstellbar war, war nicht auszuschließen, die Verbindung **60** über folgenden Weg zu erhalten:



Der leicht zugängliche Benzoylessigester **65** sollte nach Lit.⁵⁹⁾ mit Cyanessigsäureethylester nach Knoevenagel umgesetzt werden. Die entsprechende Vorschrift von Simchen aber konnte nicht reproduziert werden.

Stattdessen konnte bei Verwendung von Malondinitril die noch nicht bekannte Verbindung **67** isoliert werden. Da allerdings die Ausbeute nur 30 % betrug und die anschließende 1,4-Addition von Magnesiumiodid (siehe Syntheseplan S.47) unter Kupferkatalyse auch mäßige Ausbeuten erwarten ließ, ^{60) 61)} wurde dieser Weg aufgegeben.



67

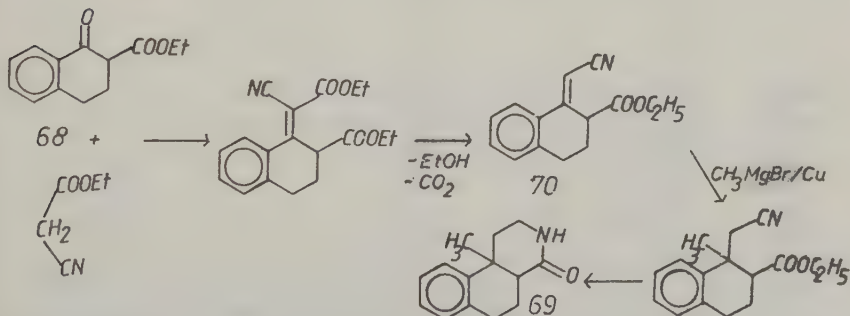
Bei Versuchen Benzoylmalonester **66** mit Cyanomethylphosphonsäurediethylester ⁴⁴⁾ umzusetzen (siehe S.47) konnte nur Malonsäurediethylester isoliert werden. Offensichtlich ist Benzoylmalonester acider als das eingesetzte Horner-Reagenz, so daß es statt zu einer Olefinbindung lediglich zu einer Ummetallierung kommt. Bei der stark alkalischen Aufarbeitung entsteht durch Säurespaltung des Benzoylmalonesters dann Malonsäurediethylester.

Solche Konkurrenzreaktionen wurden bei der Reaktion von β -Dicarbonylverbindungen mit Phosphonaten schon häufiger beobachtet. ⁶²⁾ Dabei erfolgt die Enolatbildung schneller als die Carbonyladdition.

Eine parallel durchgeführte Kondensation von Benzoylmalonester mit Bromessigester nach Reformatsky blieb ebenfalls erfolglos. ⁶³⁾

3.3 Umsetzung von 2-Carbethoxy-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-on nach Knoevenagel und Horner

Eine weitere Möglichkeit zur Zielverbindung 106 zu gelangen, sollte die Umsetzung von 2-Carbethoxy-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-on **68** mit Malonsäurederivaten nach Knoevenagel mit anschließender saurer Hydrolyse und Decarboxylierung erschließen. Die daraus resultierende α,β -ungesättigte Carbonylverbindung könnte wiederum mit Grignard-Verbindungen wie zum Beispiel Methylmagnesiumbromid durch Kupferkatalyse 1,4-addiert werden.⁶⁰⁾ Die Reduktion des Nitrils unter gleichzeitigem Ring-schluß würde dann direkt zum gewünschten Produkt **69** führen.



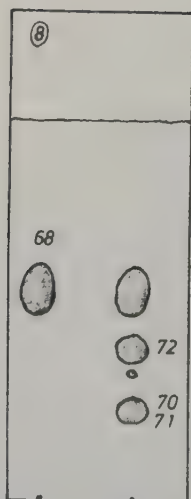
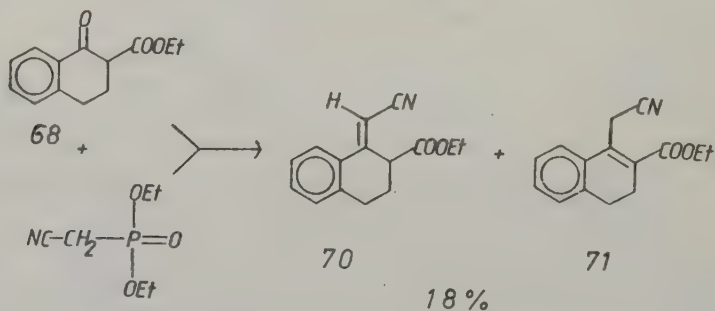
Der α -Tetraloncarbonsäureester **68** kann auf verschiedene Art und Weise hergestellt werden. Erstens ist eine Kondensation von α -Tetralon mit Oxalsäurediester möglich. Die Oxaloverbindung wird dann zum β -Keto-carbonsäureester decarbonyliert.⁶⁴⁾ Wesentlich einfacher und mit gleich guter Ausbeute verläuft die Carboethoxylierung von α -Tetralon mit Diethylcarbonat.⁶⁵⁾ Dabei wird Natriumhydrid als Kondensationsmittel benutzt. Mit diesem Verfahren konnte ich eine Ausbeute von 78 % erzielen.

Der Tetralonester **68** unterliegt als 1,3-Dicarbonyl-verbindung einer Keto-Enol-Tautomerie. Unverdünnt

liegt er laut IR-Spektrum hauptsächlich in der Keto-
form vor. In Lösung dagegen ist das Gleichgewicht zur
Enolform hin verschoben. Dies zeigt sich deutlich im
 ^1H -NMR-Spektrum. Bei 12.57 ppm erscheint ein Singulett
mit einer Integration von ungefähr einem halben Proton.
Da das Signal einen D_2O -Austausch ergibt, handelt
es sich dabei um das enolische Proton. Das aliphatische
Proton der Ketoform ist bei 3.58 ppm als Triplett zu
erkennen. Die Integration ergibt etwas weniger als
ein halbes Proton. (siehe Spektrenanhang S.237)

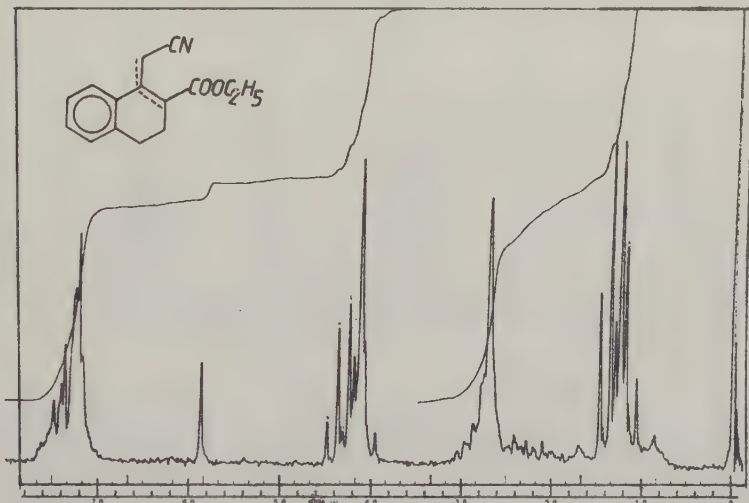
Die durchgeführten Kondensationsversuche von **68** mit Cyan-
essigester und Cyaneessigsäure verliefen negativ.
Wahrscheinlich ist dies durch den hohen Enolisierungs-
grad der Ausgangssubstanz **68** bedingt. Die Substanz
ließ sich mit Ethylenglykol auch nicht ins Ketal
überführen.

Dagegen verlief die Carbonyl-olefinierung des Ketoester
68 mit einer äquimolaren Menge Cyanomethylphosphon-
säurediethylester positiv.



Auf dem Dünnschichtchromatogramm erkannte
man neben nicht umgesetztem Ausgangs-
stoff **68** zwei neu entstandene Umsetzungs-
produkte. Es zeigte sich, daß der
Ketoester **68** und das Reaktionsprodukt **72**
wasserdampf- flüchtig waren und so abge-
trennt werden konnten.

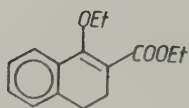
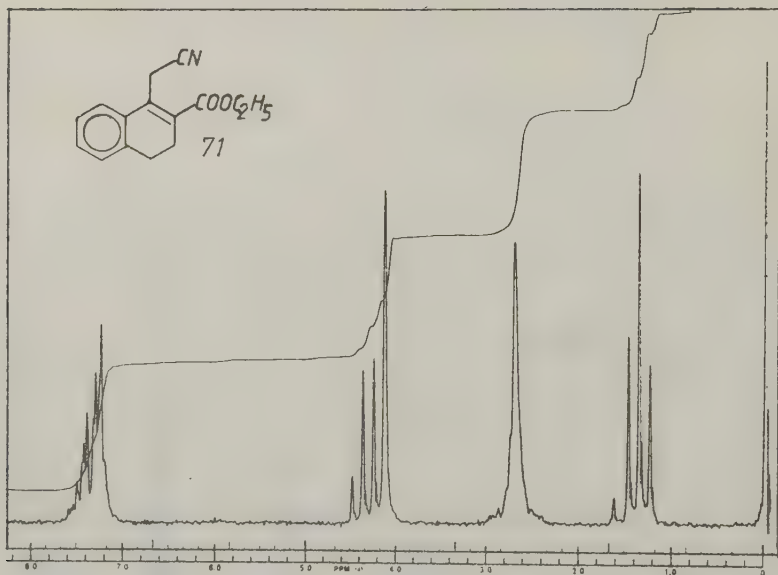
Aus dem Rückstand der Wasserdampfdestillation erhielt man nach der üblichen Aufarbeitung ein bräunliches Öl (18 % Ausbeute), das über Nacht teilweise zu kristallisieren begann. Eine nähere Untersuchung des Öls zeigte, daß es sich dabei um das gewünschte Umsetzungsprodukt **70/71** handelte. Das ^1H -NMR-Spektrum verdeutlichte, daß die beiden Isomeren **70** und **71** mit exocyclischer bzw. endocyclischer Doppelbindung als Gemisch vorlagen:



Der kristalline Anteil entspricht dabei dem Produkt mit der endocyclischen Doppelbindung **71**, da das ^1H -Spektrum dieser Verbindung kein Signal für ein olefinisches Proton aufweist. (siehe Spektrum nächste Seite)

Die durch Wasserdampfdestillation und Säulenchromatographie gewonnene Verbindung **72** zeigte im IR-Spektrum zwei Carbonylbanden und eine Doppelbindungsbande (1600 cm^{-1}), aber keine Nitrilbande.

Im ^1H -NMR-Spektrum erscheint kein Signal für ein olefinisches Proton. Die Esterstruktur ist aber vorhanden. Aufgrund dieser Fakten und des Massenspektrums könnte es sich bei dem Nebenprodukt um 2-Carboethoxy-1-ethyloxy-3,4-dihydronaphthalin **72** handeln.



72

Die geringen Ausbeuten an **70/71** ließen es nicht ratsam erscheinen, den beabsichtigten Weg weiter zu verfolgen.

3.4 Versuche zur C₄-Verlängerung von 1-Methyl-2-tetralon-Derivaten

Als nächstes sollte versucht werden, 1-Methyl-2-tetralon **30** mit einem Halogenessigsäurederivat an C-1 zu alkylieren und das dabei entstandene Produkt an der Ketofunktion um ein Kohlenstoffatom zu verlängern.

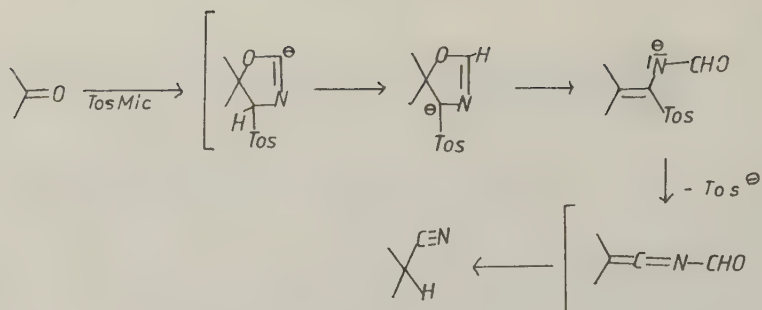
Für eine C₄-Verlängerung des Ketons wurden dabei folgende Methoden in Betracht gezogen:

- 1) Umsetzung mit Tosylmethylisocyanat (TosMic) zum Nitril.
- 2) Umsetzung mit Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid nach Wittig zum Enolether, der in den entsprechenden Aldehyd gespalten werden kann.
- 3) Reaktion mit Cyanwasserstoff zum Cyanhydrin mit anschließender Dehydratisierung zu α,β -ungesättigten Nitril.
- 4) Addition von Trimethylsilylcyanid mit nachfolgender saurer Verseifung des Silylethers zum Cyanhydrin bzw. Reduktion zum Aminoalkohol.

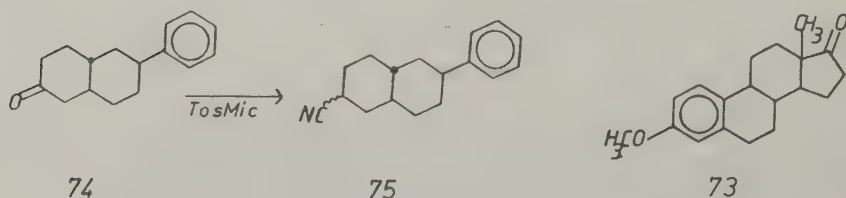
Auf die Synthese von 1-Methyl-2-tetralon **30** wurde schon im Kapitel 2.2.1 eingegangen.

Für die geplante C₄-Verlängerung mit Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid und Tosylmethylisocyanid wurden zuerst 1-Methyl-2-tetralon **30** und 1-Tetralon **31** als Modellsubstanzen ausgewählt.

- 1) Tosylmethylisocyanid ist ein relativ neues und noch sehr teures Reagenz, das unter anderem die Darstellung von Nitrilen aus Ketonen erlaubt. So haben zum Beispiel Oldenzil und van Leusen^(6f) Verbindungen wie Cyclohexanon, Acetophenon und Adamanton erfolgreich mit TosMic zum Nitril umgesetzt. Sie postulierten dafür folgenden Mechanismus:



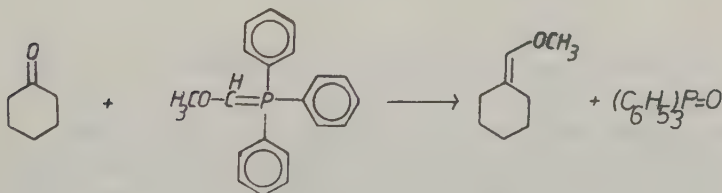
Auch Östronmethylether **73** ist mit TosMic in guter Ausbeute zum entsprechenden Nitril umgewandelt worden.⁶⁷⁾ Ebenso erhielten Petrzilka und Schleich⁶⁸⁾ aus **74** mit einer ähnlichen Herstellungsvorschrift das Nitril **75**, wobei sie eine Epimerenverteilung von 1:1 festgestellt hatten.



Die von mir durchgeführten Versuche mit 1-Methyl-2-tetralon **30** brachten allerdings kein Ergebnis. Auf dem Dünnschichtchromatogramm war zwar kein Ausgangsstoff mehr zu erkennen, dafür aber eine Reihe anderer Produkte, so daß die Ansätze nicht weiter aufgearbeitet wurden. Diese Herstellungsmethode für Nitrile scheint demnach nicht uneingeschränkt übertragbar zu sein.

2) Für die Synthese homologer Aldehyde ist die Methoxymethylenierung von Carbonylverbindungen mit Vlidien bedeutungsvoll. Dabei stellten Wittig und Mitarbeiter⁶⁹⁾ fest, daß das aus Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid entstehende Vlen sehr instabil ist und im übrigen die Versuchsbedingungen auf den jeweiligen Carbonylpartner abgestimmt werden müssen.

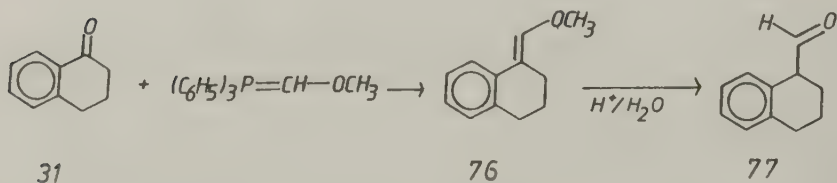
Aus Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid erhält man unter Einwirkung von Basen zuerst das Triphenylphosphin-methoxymethylen. Als Protonenacceptoren werden dabei Phenyllithium in Ether (-40°C), Butyllithium in Ether (-50°C) und Natriummethylat in Ethanol verwendet. Das gebildete Vlen färbt die Reaktionslösung orange bis tiefrot. Auf diese Art und Weise setzten Wittig und Mitarbeiter⁷⁰⁾ cyclische Ketone wie Cyclohexanon, Cyclooctanon, Benzophenon und Fluorenon zum entsprechenden Vinylether um.



Meine Versuche, 1-Methyl-2-tetralon **30** unter den erwähnten Reaktionsbedingungen umzusetzen, führten allerdings zu keinem Ergebnis, da die Phosphorylenverbindung nicht dargestellt werden konnte. Obwohl unter absolutem Feuchtigkeitsausschluß und sauerstofffreiem Stickstoff gearbeitet wurde, färbte sich die basische Lösung bei Zugabe des Methoxymethyltriphenylphosphonium-

chlorids nur kurz orange, um sich dann sofort wieder zu entfärben. Da also kein Ylen gebildet worden war, konnte auch keine Umsetzung mit dem Keton versucht werden. Auch Methylsulphinyldcarbanion als Base 71) brachte keinen Erfolg.

Nur mit Kaliumtertiärbutylat als Base in trockenem t-Butylmethylether 68) konnte mit wechselndem Erfolg das orange Triphenylmethoxymethylen dargestellt werden. Mit der Testsubstanz α -Tetralon 31 konnte damit eine 93%ige Ausbeute an Vinylether erzielt werden.



Der Vinylether 76 zeigt keine Carbonylbande im IR-Spektrum mehr.

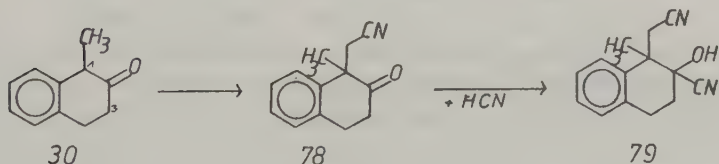
Das 1H -NMR-Spektrum enthält ein Singulett bei 3.67 ppm für die OCH_3 -Gruppe, sowie zwei Signale mit unterschiedlicher Intensität und einer Gesamtintegration eines Protons für das olefinische Wasserstoffatom. Beide Signale spalten zum Triplett mit einer Kopplungskonstanten von ungefähr 2 Hz auf, was einer Allylkopplung entspricht. Es handelt sich folglich um ein Isomerengemisch, was auch aufgrund der DC, bei der deutlich zwei getrennte Punkte zu erkennen waren, vermutet werden konnte. Versuche die beiden Isomeren säulenchromatographisch zu trennen, scheiterten.

Dieser Vinylether 76 ließ sich fast quantitativ zum 1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthylcarboxyaldehyd 77 spalten. Diese Methoxymethylenierung stellt eine wesentlich

einfachere und ergiebigere Herstellungsmethode für **77** dar als die von Huisgen und Seidel⁷²⁾ verwendete. Diese erhielten **77** durch eine Glycidester-synthese nach Darzens.

In kleineren Ansätzen wurde versucht auch 1-Methyl-2-tetralon auf die gerade beschriebene Art und Weise um ein C-Atom zu verlängern! Die Ansätze zeigten dünnschichtchromatographisch ein ähnliches Verhalten wie es beim α -Tetralon beobachtet worden war. Diesen Weg weiter präparativ zu verfolgen, wurde allerdings dadurch unmöglich gemacht, daß sich die Darstellung des Triphenylmethoxymethylenphosphins als nicht mehr reproduzierbar erwies. Eine plausible Erklärung dafür, warum das Ylen ähnlich wie bei früheren Versuchen (siehe S. 54) nicht mehr stabil erhalten werden konnte, war nicht ersichtlich.

- 3) Als nächstes sollte versucht werden, das Cyanhydrin von 1-Cyanomethyl-1-methyl-2-tetralon **78** herzustellen.



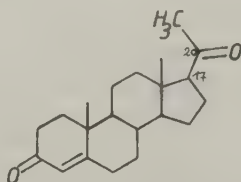
Die bisher noch nicht durchgeführte Alkylierung von **30** mit Chloracetonitril zu **78** bereitete keine großen Schwierigkeiten und erbrachte gute Ausbeuten. Als Protonenacceptor wurde Natriumhydrid verwendet.⁷³⁾ Obwohl zwei CH-acide Zentren vorhanden sind, nämlich am Kohlenstoffatom C-1 und C-3, erfolgt die Deprotonierung nur am tertiären Kohlenstoffatom C-1, da

dabei das stabilere Anion entsteht.

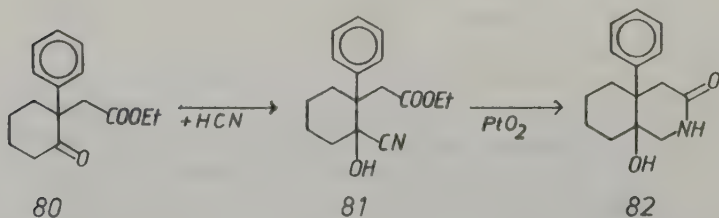
Daß die Alkylierung wirklich am C-1-Atom stattgefunden hatte, bewies das ^1H -NMR-Spektrum. Die Methylgruppe erscheint als Singulett bei 1.49 ppm und befindet sich somit an einem quertären C-Atom.

In der Steroidchemie wird die Cyanhydrinstruktur häufig zur Kettenverlängerung der Ketogruppe am Kohlenstoffatom C-17 und C-20 herangezogen. Diese Cyanhydrine werden in sehr guter Ausbeute erhalten und sind gut kristallisierende Substanzen mit hohem Schmelzpunkt.⁷⁴⁾⁷⁵⁾

z.B. Progesteron



Auch Boekelheide und Shilling³⁵⁾ konnten das Cyanhydrin des Ketoesters **80** in guter Ausbeute synthetisieren. Anschließend hydrierten sie das Rohprodukt mit Platinoxid direkt zum Decahydroisochinolin-derivat **82**.



Das Cyanhydrin von **78** konnte von mir analog einer Herstellungsvorschrift von Sarett und Mitarbeiter⁷⁶⁾

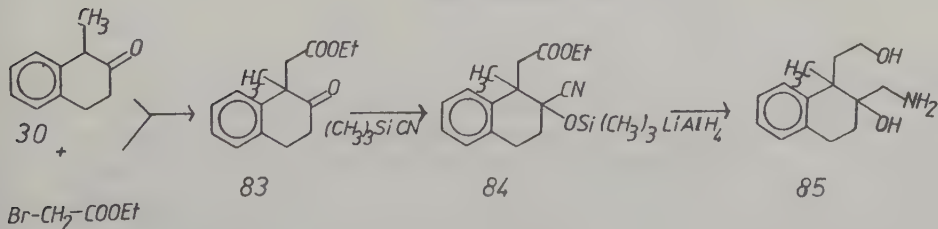
in befriedigender Ausbeute erhalten werden. Das farblose Rohprodukt besaß einen sehr niedrigen Schmelzpunkt ($62-66^{\circ}\text{C}$). Alle Versuche, das Cyanhydrin umzukristallisieren scheiterten und führten zu einer Zersetzung der Substanz.

Daraufhin angestellte Versuche, das Rohprodukt mit verschiedenen Dehydratisierungsreagenzien in das α,β -ungesättigte Nitril umzuwandeln, blieben aufgrund der offensichtlichen Unbeständigkeit der Verbindung **79** erfolglos.⁷⁵⁾

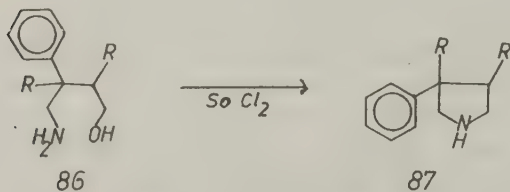
- 4) Gegenüber den reinen Cyanhydrinen sind die Cyanhydrinsilylether wesentlich widerstandsfähiger. Eine Rückspaltung in das Ausgangsketon unter basischen oder nukleophilen Bedingungen findet nicht statt.¹³³⁾ Außerdem ist die Herstellung und Isolierung der Silylether einfacher und die dabei erzielten Ausbeuten sind ausgezeichnet. Mittels säurekatalysierter Hydrolyse lassen sich danach die entsprechenden⁷⁷⁾

Cyanhydrine in fast quantitativer Ausbeute erhalten oder man reduziert die Cyanhydrintrimethylsilylether zu β -Aminoethylalkoholen.⁷⁸⁾ Dieses Verfahren ist der alternativen Reduktion von Cyanhydrinacetaten oder β -Nitroethylalkoholen weit überlegen.

Durch die Verwendung des Cyanhydrinsilylethers sollten die bei **79** aufgetretenen Schwierigkeiten bezüglich der Stabilität des Cyanhydrins umgangen werden und eine Reduktion zu **85** ermöglicht werden:



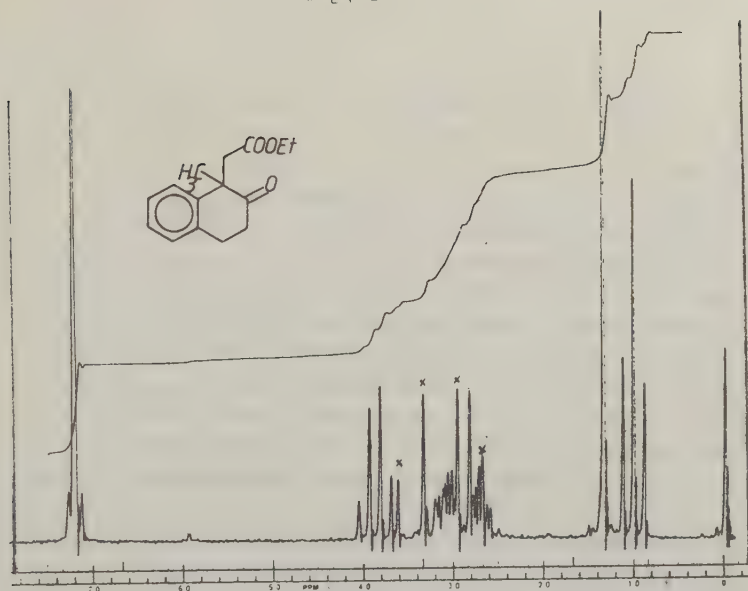
Eine intramolekulare Cyclisierung von **85** sollte nach den Erfahrungen von Cavalla und Mitarbeiter³⁷⁾ mit Thionylchlorid möglich sein. Diese Arbeitsgruppe cyclisierte mehrere Aminobutylalkohole **86** erfolgreich mit Thionylchlorid zu Pyrrolidinderivaten **87**.



Zur Alkylierung von 1-Methyl-2-tetralon **30** mit Bromessigsäureethylester wurden verschiedene Protonenacceptoren eingesetzt. Zuerst stellte ich 1-Carbethoxymethyl-1-methyl-2-tetralon **83**, wie in Literatur⁷³⁾ beschrieben, mit Natriumhydrid in trockenem Dimethoxyethan her. Die Verwendung von Natriumamid als Base führte zu einer deutlichen Ausbeutesteigerung (59% → 87%).

Dieselbe Feststellung hatten Boekelheide und Shilling³⁵⁾ bei der Herstellung von **80** (siehe S. 58) gemacht.

Das ¹H-NMR-Spektrum des Ketoesters **83** weist eine Besonderheit auf. Die Methylengruppe der Essigsäure befindet sich an dem asymmetrischen Kohlenstoffatom C-1. Aufgrund dieser Tatsache sind die beiden Protonen nicht äquivalent und spalten in ein AB-System mit einer geminalen Kopplungskonstanten von 17 Hz auf.



Die Addition von Trimethylsilylcyanid an Aldehyde erfolgt sehr schnell und in sehr guten Ausbeuten.⁷⁹⁾ Die Bildung von Cyanhydrinsilylethern aus Ketonen muß mit Zinkiodid katalysiert werden.⁸⁰⁾ Dabei lassen sich selbst unreaktive Ketone wie Campher und α -Tetralon, die kein Cyanhydrin nach den üblichen Verfahren geben, zum Silylether umsetzen.

Der Ketoester **83** wurde mit Trimethylsilylcyanid in Anwesenheit von etwas Zinkiodid bei 65°C umgesetzt. Die Ausbeute an Silylether **84** betrug 80%. Die erhaltene Silylverbindung zeigte keine Nitrilabsorption im IR-Spektrum, was für Cyanhydrinstrukturen nicht ungewöhnlich ist. Die Trimethylsilylsignale erscheinen als ein leicht aufgespaltenes Singulett bei 0,32 ppm im dazugehörigen ^1H -NMR-Spektrum.

Die Reduktion des Trimethylsilylcyanhydrins **84** zum gewünschten Produkt **85** wurde in Anlehnung an eine Herstellungsverfahren von Ammundsen und Nelson⁸¹⁾ durchgeführt. Dabei wurde berücksichtigt, daß für die Reduktion des Esters noch zusätzlich 0,5 mol

Lithiumalanat verbraucht werden. Nach einer Reaktionszeit von ungefähr 17 Stunden und der üblichen Aufarbeitung erhielt man ein zähes Öl, das dünnschichtchromatographisch sauber war und langsam durchkristallisierte. Die Substanz ließ sich nach DC-Trennung mit Dragendorff's Reagenz detektieren.

Die spektroskopische Untersuchung ergab folgendes:

- Im IR-Spektrum ist keine Carbonylbande mehr zu erkennen. Es tritt dafür eine breite OH-Bande bei 3380 cm^{-1} auf.
- Die Fragmentierung im Massenspektrum, dessen Molekülpeak der geforderten Masse entspricht, ergibt eine $\text{-CH}_2\text{-NH}_2$ -Abspaltung sowie eine zweifache Wasserabspaltung.
- Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum verringert sich die Integration der Resonanzsignale im aliphatischen Bereich nach Zugabe von D_2O um vier Protonen.

Die analytischen und spektroskopischen Daten beweisen, daß das gewünschte Reduktionsprodukt **85** entstanden ist.

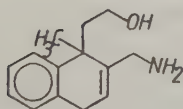
Die Verbindung **85** sollte mit Thionylchlorid nach der schon erwähnten Vorschrift von Cavalla und Mitarbeiter³⁷⁾ cyclisiert werden. Parallel dazu wurde versucht, den tertiären Alkohol selektiv mit Toluol/Oxalsäure oder konz. Schwefelsäure/Eisessig zu dehydratisieren. Dabei sollte die Tatsache ausgenützt werden, daß sich tertiäre Alkohole wesentlich leichter dehydratisieren lassen als primäre.

Alle drei Versuche führten überraschend zu einem dünnschichtchromatographisch und spektroskopisch identischen Produkt. Folglich war sowohl bei dem intramolekularen Cyclisierungsversuch mit Thionylchlorid als auch bei den Dehydratisierungsversuchen ein und dieselbe Substanz entstanden.

Die analytische und spektroskopische Untersuchung ergab folgendes:

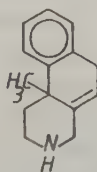
- Das Molekulargewicht der Verbindung beträgt aufgrund des Massenspektrums 217. Ein Fragment bei 167 läßt sich mit einer $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ -Abspaltung in Einklang bringen.
- Das IR-Spektrum weist keine OH-Absorption auf, sondern nur zwei Banden bei 3310 und 3390 cm^{-1} mit geringerer Intensität, die denen eines primären Amins zugeordnet werden können.
- Der Versuch einer Derivatisierung mit p-Toluolsulfonsäure verlief positiv. Das erhaltene Sulfonamid ist im Alkalischen löslich, was ebenfalls für eine primäre Aminstruktur spricht.
- Im ^1H -NMR-Spektrum verringert sich die Integration nach D_2O -Austausch um zwei Protonen. Ein Signal für ein olefinisches Proton, das bei einem Dehydratisierungsprodukt **88** vorhanden sein müßte, erscheint nicht.

Diese gesammelten Daten schließen sowohl ein mögliches Dehydratisierungsprodukt **88** als auch ein Cyclisierungsprodukt mit der Struktur **89** aus.



88

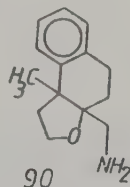
MG: 217



89

MG: 199

Alle Fakten sprechen für ein Tetrahydrofuranderivat mit folgender Molekülstruktur:



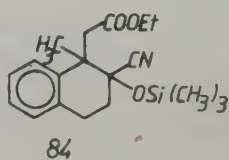
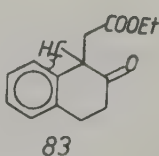
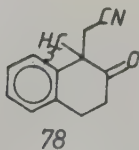
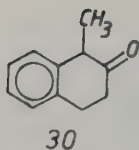
90

MG: 217

Dies wird verständlich, wenn man erkennt, daß es sich bei **85** um eine 1,4-Dihydroxyverbindung handelt. Solche 1,4-Alkandiole spalten beim schwachen Erhitzen in Gegenwart von katalytischen Mengen anorganischer oder organischer Säuren Wasser ab unter Ausbildung eines Tetrahydrofuranringes.⁸²⁾

Bei den beiden Dehydratisierungsversuchen entstand deshalb aus dem Aminoethylalkohol **85** direkt **90**. Eine Säurekatalyse war auch beim Versuch der Cyclisierung mit Thionylchlorid gegeben, da **85** in mit Chlorwasserstoff gesättigten Chloroform gelöst wurde und somit eine Dehydratisierung zum Naphtho[2,1-b]-furanderivat **90** bevorzugt erfolgen mußte. Versuche das entstandene Tetrahydrofuranderivat nach üblichen Methoden⁸³⁾ zu spalten, führten zu keinem Ergebnis. Entweder fand unter den gegebenen Bedingungen überhaupt keine Reaktion statt oder der Versuchsansatz zersetzte sich vollkommen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß eine C₁-Verlängerung des Ketons **30** bzw. der Alkylierungsprodukte **78** und **83** äußerst schwierig zu sein scheint. Die einzig brauchbare Methode, die sich im präparativen Maßstab durchführen ließ und zu einem stabilen Endprodukt führte, stellte die Addition von Trimethylsilylcyanid zum Trimethylsilylcyanhydrin **84** dar.



3.5. Katalytische Reduktion des Trimethylsilyl- cyanhydrins 84

Eine weitere Möglichkeit, den Silylether **84** zu einem Ringschlußprodukt umzusetzen, stellt die katalytische Hydrierung dar, durch die 3-Cyanocarbonsäureester leicht reaktiv zu 2-Piperidonen cyclisiert werden können.

So gehen z.B. Glutarsäureesternitrile mit Raney-Nickel oder Pd/C bei 20°C/4 bar in 2-Piperidone über:



Auch bicyclische Lactame **92** können durch hydrierende Cyclisierung von cyclischen 4-Cyan-carbonsäureestern **91** erhalten werden:⁸⁴⁾



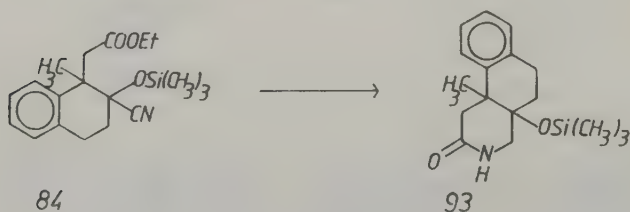
Hydrierungen einer Cyanhydrinstruktur, wie sie bei **84** vorlag, verlaufen jedoch nicht immer so glatt. Da Cyanhydrine im alkalischen Milieu leicht in ihre Ausgangsprodukte rückgespalten werden, muß eine katalytische Hydrierung im sauren Bereich erfolgen. So gelingt z.B. die Hydrierung einiger Cyanhydrine von Steroidketonen.⁸⁵⁾

Cyanhydrine einfacher Ringketone (z.B. 2-Methyl-cyclohexanon) lassen sich nach dieser Methode nicht zu einheitlichen Endprodukten hydrieren; es entstehen Gemische aus primären, sekundären und tertiären Aminen.

Im Gegensatz dazu steht die schon erwähnte erfolgreiche Hydrierung des Cyanhydrins **81** zu α -Hydroxy-3-oxo-4a-phenyl-decahydroisochinolin **82** (siehe S. 58) in 42%iger Ausbeute mit Platinoxid in Ethanol. Demnach sollte eine direkte Hydrierung des zusätzlich durch eine Trimethylsilyletherbindung stabilisierten Cyanhydrins **84** durchaus möglich sein.

Die Hydrierung des Silylethers **84** mit Platinoxid in Ethanol oder Eisessig bei 3 bar Anfangsdruck und Raumtemperatur bzw. 70°C verlief ohne Erfolg. In allen Fällen wurde kein Wasserstoff aufgenommen. Mit Palladium/Kohle in Eisessig (3 bar Anfangsdruck/ Raumtemperatur) konnte im geringen Umfang eine Reduktion erreicht werden.

Aus dem gelben Öl, das nach der üblichen Aufarbeitung erhalten wurde, schieden sich farblose Kristalle ab, die isoliert und anschließend spektroskopisch untersucht wurden: Danach war eine reduktive Cyclisierung zu **93** erfolgt. Die Ausbeute betrug 17%.



Das Hexahydro-benzo[f]isochinolin-2(1H)-on-Derivat **93** zeigt die für sekundäre Amide typischen Banden bei 3060 und 3200 cm^{-1} im IR-Spektrum, außerdem eine

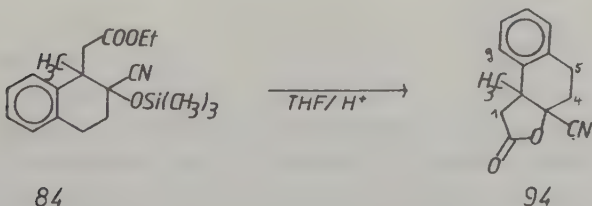
Bande bei 1650 cm^{-1} , die für ein Sechsringlactam charakteristisch ist. Eine Esterbande ist nicht mehr zu sehen.

Für eine Lactamstruktur spricht weiterhin ein positiver D_2O -Austausch im ^1H -NMR-Spektrum bei ungefähr 7.23 ppm . Die chemische Verschiebung der NH-Protonen von aliphatischen Amiden liegt im Bereich von $6\text{--}8.5\text{ ppm}$. Das Signal für den Trimethylsilylrest bei 0.25 ppm ist ebenfalls vorhanden.

Mittels katalytischer Hydrierung von **84** ist also die gewünschte Octahydroisochinolinstruktur **93** zugänglich. Allerdings schien diese Synthesemethode aufgrund der schlechten Ausbeute präparativ nicht lohnend.

3.6 Darstellung von 3a-Cyano-9b-methyl-3a,4,5,9b-tetrahydronaphtho[2,1-b]furan-2(1H)-on **94**

Da für die schlechte Ausbeute bei der katalytischen Hydrierung von **84** zu **93** möglicherweise eine sterische Hinderung durch den Trimethylsilylrest verantwortlich war, sollte geprüft werden, ob eine Reduktion des freien Cyanhydrins in besserer Ausbeute möglich wäre. Die sauer katalysierte Hydrolyse⁷⁷⁾⁸⁶⁾ des Trimethylsilylcyanhydrins **84** führte nicht wie erwartet zum freien Cyanhydrin. Unter den angewandten Bedingungen fand eine Umesterung mit dem freigesetzten α -Hydroxynitril zum γ -Lacton **94** statt.



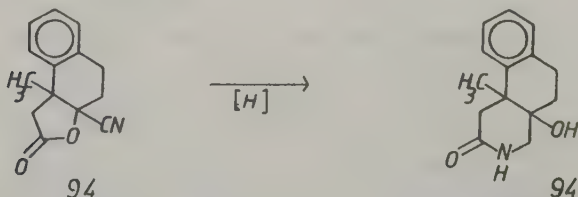
Die Ausbeute an γ -Lacton **94** schwankte und war von der

Reaktionszeit und der Reaktionstemperatur abhängig. Unter optimalen Bedingungen (5 Stunden, 60°C) erhielt man 70% Lacton **94**, das praktisch analysenrein anfiel und sehr gut kristallisierte.

Im IR-Spektrum ist keine Nitrilbande zu erkennen. dafür aber bei 1690 cm⁻¹ eine starke Carbonylbande. Das Triplet bei 1.08 ppm und das Quartett bei 3.95 ppm für den Ethylester von **84** sind im ¹H-NMR-Spektrum des Lactons **94** nicht mehr vorhanden. Im aliphatischen Bereich zeigt das ¹H-NMR-Spektrum nur zwei Singulette bei 2.95 ppm für die Methylengruppe C-1 und bei 1.75 ppm für die 9b-Methylgruppe, und außerdem noch die beiden Multipletts der Kohlenstoffatome C-4 und C-5 (siehe Spektrenanhang).

3.7 Katalytische Hydrierung des Lactons **94**

Die katalytische Hydrierung des cyclischen Esters **94** zum Benzo[*f*]isochinolin-2(1H)-on-Derivat **95** sollte genauso wie die Reduktion der Silylverbindung **84** möglich sein.



Zuerst wurde das Lacton **94** mit Platinoxid in Ethanol bei Raumtemperatur 26 Stunden ³⁵⁾ lang hydriert. Nach der Aufarbeitung ergab sich anhand des Dünnschichtchromatogramms, daß praktisch keine Umsetzung

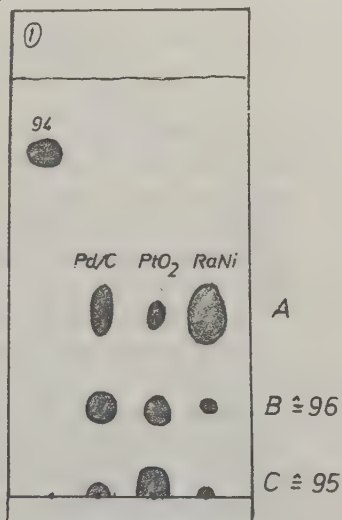
stattgefunden hatte. Dasselbe Ergebnis erhielt ich bei den parallel durchgeführten Hydrierungen mit Palladium/Kohle in ethanolischer Salzsäure⁸⁷⁾ und mit Rhodium/ Al_2O_3 ⁸⁸⁾ bei Raumtemperatur. Mit Palladium/Kohle in Eisessig, Platinoxid in Eisessig und Raney-Nickel in Ethanol ließ sich jedoch das Lacton **94** zu **95** hydrieren. Nach der Aufarbeitung der Ansätze erkannte man auf dem DC drei Produkte mit unterschiedlichem R_f -Wert, von denen keiner mit dem Ausgangsstoff identisch war. Außerdem war nur Punkt C Dragendorff positiv.

Reduktion von **94** zu **95** :

Verwendete Katalysatoren

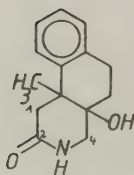
bzw. Lösungsmittel:

Platinoxid/Ethanol	-
Pd/C/ethanol. HCl	-
Rhodium/ Al_2O_3	-
Pd/C/Eisessig	+
Platinoxid/Eisessig	+
Raney-Nickel/Ethanol	+



Die Substanz mit dem geringsten R_f -Wert ($C \approx 95$) konnte durch Kristallisation aus Ethylacetat isoliert werden.

Aus den nachfolgend aufgeführten analytischen und spektroskopischen Daten ließ sich folgern, daß es sich dabei um das gewünschte Reduktionsprodukt **95** handeln mußte:



95

Das IR-Spektrum zeigt eine breite OH-Bande bei hoher Wellenzahl sowie eine breite Amidbande zwischen 1625 und 1655 cm^{-1} .

Das ^1H -NMR-Spektrum gleicht dem der Verbindung 93. Im aromatischen Bereich verringert sich bei 7.20 ppm die Integration nach Deuteriumoxidzugabe um ein Proton. Ebenfalls ergibt das verbreiterte Singulett bei 3.70 ppm einen D_2O -Austausch. Daraus läßt sich ableiten, daß sowohl eine Säureamid- als auch eine Hydroxylgruppe im Molekül vorhanden sein müssen.

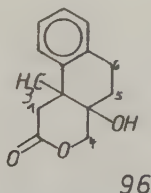
Die Säureamidstruktur wird auch durch das ^{13}C -NMR-Spektrum belegt. Das Signal bei 172.66 ppm, das im off-resonance-Spektrum als Singulett erscheint, gehört zum Carbonylkohlenstoffatom C-2. Der gefundene δ -Wert stimmt dabei mit dem des Carbonylkohlenstoffs in der Modellverbindung Piperidon¹²³⁾ überein (173 ppm).

Außerdem korrelieren die gefundenen δ -Werte aller C-Atome und die dazugehörigen Multiplizitäten im off-resonance sehr gut mit den nach Literatur¹⁵⁾ berechneten Werten. Das Signal der angulären Methylgruppe liegt bei 29.26 ppm, woraus folgt, daß das Decahydroisochinolin-Derivat 95 cis verknüpft sein muß (Erklärung siehe S. 12).

Die Mutterlauge, aus der das feste Lactam **95** abgetrennt worden war, wurde im Vakuum eingeeengt und dann säulenchromatographisch aufgetrennt. Das Produkt A, mit dem höchsten Rf-Wert (siehe DC S.69) wurde xerosolartig erhalten, ließ sich aber nicht kristallisieren.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum fehlte das Singulett für die anguläre Methylgruppe. Da es sich also offensichtlich um ein Zersetzungsprodukt handelte, wurde die Substanz nicht weiter bearbeitet.

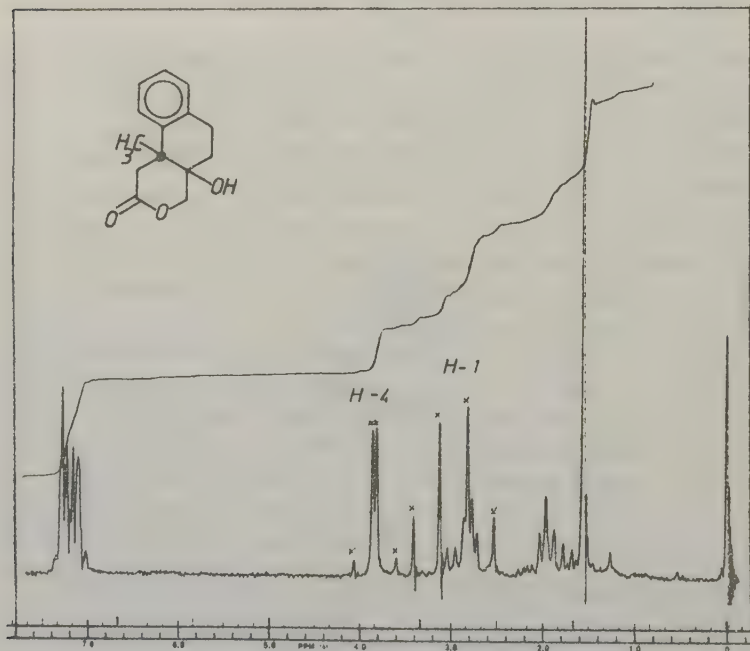
Die Untersuchung des Produktes mit dem mittleren Rf-Wert (B $\hat{=}$ **96**) brachte ein überraschendes Ergebnis. Es handelte sich dabei um das δ -Lacton 5-Hydroxy-10b-methyl-1,4,4a,5,6,10b-hexahydro-2H-naphtho[2,1-c]-pyran-2-on **96**.



Dies wurde durch folgende analytische Befunde bewiesen:

- Die Substanz reagiert auf dem Dünnschichtchromatogramm Dragendorff negativ.
- Im IR-Spektrum erhält man bei 3420 cm^{-1} eine scharfe OH-Bande, sowie bei 1740 cm^{-1} eine Carbonylbande.
- Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind sehr schön die beiden AB-Systeme der Protonen an den Kohlenstoffatomen C-1 und C-4 zu erkennen. Beide Methylengruppen befinden sich an einem asymmetrischen C-Atom. Die Protonen

sind deshalb nicht mehr chemisch äquivalent und ihre Resonanzen spalten durch geminale Kopplung zwischen A und B auf. Das AB-System der Methylengruppe C-4 bei 4.03 ppm und 3.70 ppm zeigt eine Kopplungskonstante von 9 Hz. Das AB-System der Methylengruppe C-1 erscheint bei 3.17 ppm und 2.81 ppm und besitzt eine Kopplungskonstante von 17 Hz. Die Integration verringert sich durch D_2O -Austausch im aliphatischen Bereich um ein Proton.

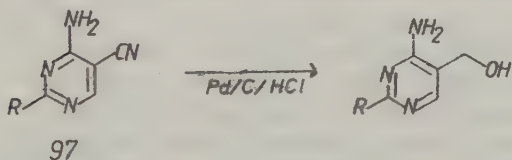


- Die Lage und Anzahl der C-Atome im ^{13}C -NMR-Spektrum, sowie ihre Aufspaltung im off-resonance stimmen mit der postulierten Molekülstruktur überein. Der δ -Wert von 23.99 ppm für die anguläre Methylgruppe spricht für eine trans-Konfiguration des δ -Lactons 96.
- Die Elementaranalyse für die Summenformel $C_{14}H_{16}O_3$ trifft zu.

Die Hydrierung eines Nitrils verläuft über eine Aldimin-Zwischenstufe. Dieses Aldimin wird im Normalfall sehr schnell zum Amin weiterhydriert. Denkbar ist aber auch, daß die Aldimin-Zwischenstufe hydrolytisch zu Ammoniak und Aldehyd gespalten und dieser dann zum Alkohol reduziert wird.

So entsteht zum Beispiel Benzylalkohol zu 64 % bei der Hydrierung von Benzonitril mit Raney-Nickel in Gegenwart von Kationenaustauscher und Wasser.⁹²⁾

Über eine direkte Umwandlung der Cyangruppe in eine Hydroxylfunktion mit Edelmetallkatalysatoren, auf der die Bildung des δ -Lactons 96 beruhen muß, wird in der Literatur wenig berichtet. Nur Mizzoni et al.⁹³⁾ veröffentlichten eine erfolgreiche Umwandlung eines Pyrimidin-Derivates 97 auf diese Art und Weise.

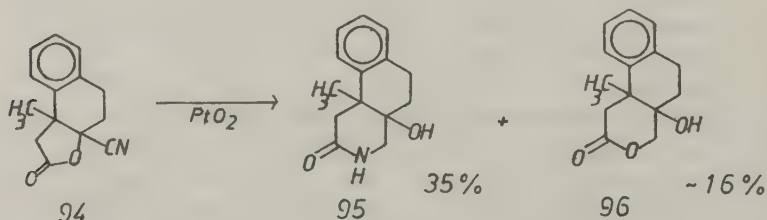


Es scheint demnach möglich, daß die Cyanogruppe in meiner Verbindung 94 über die Stufen von Aldimin und Aldehyd zum Alkohol reduziert wurde und anschließend eine intramolekulare Umesterung zum thermodynamisch stabileren δ -Lacton 96 stattfand.

Das Mengenverhältnis der bei der Reduktion entstandenen Produkte (siehe DQ S.69) war abhängig von der Art des Katalysators. Das gewünschte Lactam 95 entstand nur bei der Hydrierung mit Platinoxid in Eisessig in befriedigender Menge: eine Ausbeute von 35 % ist bei der Reduktion einer Cyanhydrinstruktur durchaus als

gut zu bezeichnen.

Bei der Hydrierung des Lactons mit Palladium/Kohle in Eisessig wurde bevorzugt das Sechseringlacton **96** gebildet: die Ausbeute an Lactam **95** war geringer als mit Platinoxid in Eisessig. Mit Raney-Nickel in Ethanol wurde das γ -Lacton **94** dagegen hauptsächlich zum Zersetzungsprodukt A hydriert.



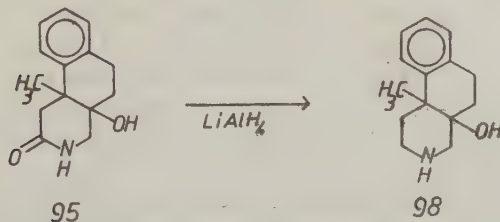
Daß die Hydrierung des Lactons **94** in besserer Ausbeute verläuft als die des Trimethylsilylcyanids **84** ist wahrscheinlich sterisch bedingt. Im Silylether **84** ist die zu reduzierende Nitrilgruppe durch den Silylrest und den Esterrest in unmittelbarer Nachbarschaft sterisch stark abgeschirmt, so daß eine Wasserstoffübertragung sehr erschwert wird. Die Nitrilgruppe des Lactons **94** ist einer Hydrierung leichter zugänglich.

3.8 Darstellung von 4a-Hydroxy-10b-methyl-1,2,3-4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[f]isochinolin **98**

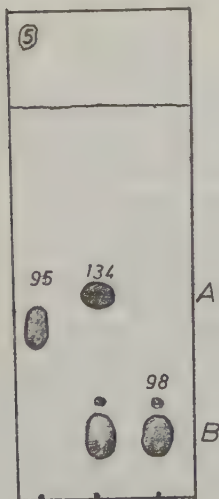
Das Lactam **95** sollte zum Octahydroisochinolinderivat **98** reduziert werden. Mittels anschließender Dehydrierung und Reduktion der entstandenen Doppelbindung sollte es möglich sein, die Zielverbindung **106** zu erhalten.

Die Reduktion von Lactamen mit Hydriden zu cyclischen Aminen ist eine wichtige Methode zur Herstellung stickstoffhaltiger Heterocyclen. Die Reduktion erfolgt meistens mit Lithiumalanat. In neuerer Zeit hat sich auch Diboran ⁹⁴⁾ bewährt, da Lactame schneller und selektiver als mit Lithiumalanat reduziert werden. Außerdem ist auch ein geringerer Reduktionsmittelüberschuß notwendig.

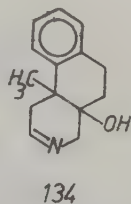
Da die Handhabung einfacher ist, reduzierte ich das Lactam 95 mit Lithiumalanat. Die Reduktionsdauer betrug dabei mindestens ⁹⁵⁾ 30 Stunden.



Während der Reduktion wurden Proben entnommen und chromatographisch untersucht. Dabei erschienen auf dem DC zwei Punkte. Ausgangsstoff war nicht mehr vorhanden.



Punkt B entsprach dem Reduktionsprodukt 98. Punkt A wurde säulen-chromatographisch abgetrennt und näher untersucht. Dabei stellte sich heraus, daß es sich um das Imin 134, die Zwischenstufe, bei der Reduktion, handelte (olefinisches Proton bei 8.05 ppm im ¹H-NMR-Spektrum). Nach vollständiger Reduktion war dieses Zwischenprodukt auf dem DC verschwunden. Die Reduktion verlief fast quantitativ.



Im IR-Spektrum ist nur noch die breite OH-Bande bei 3450 cm⁻¹ zu erkennen, die Carbonylbande fehlt.

Im ¹H-NMR-Spektrum lassen sich zwei Protonen durch D₂O austauschen.

Die Analyse der kristallinen Substanz stimmte.

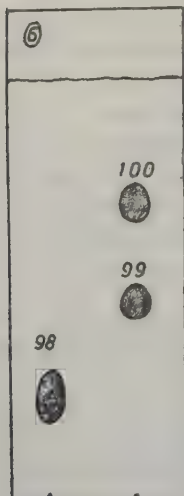
3.9 Dehydratisierung von 4a-Hydroxy-10b-methyl- 1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[f]isochinolin 98

Die Eliminierung von Wasser aus dem tertiären Alkohol

98 sollte in flüssiger Phase kein Problem sein. Tertiäre Alkohole können bereits mit Oxalsäure oder Phosphorsäure bei etwa 100°C dehydratisiert werden. Ein konz. Schwefelsäure/Eisessig-Gemisch kann ebenfalls verwendet werden.

Der Alkohol **98** wurde von mir in Eisessig mit konz. Schwefelsäure bei 75°C dehydratisiert. Die chromatographische Kontrolle zeigte, daß die Wasserabspaltung erst nach 30 Minuten vollständig war.

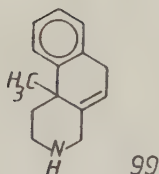
Diese lange Reaktionszeit ist für einen tertiären



Alkohol sehr ungewöhnlich. Außerdem stellte ich fest, daß bei der Eliminierung nicht nur ein Produkt entstanden war. Nach der Aufarbeitung erschienen auf dem DC zwei Punkte mit unterschiedlichen Rf-Wert, aber ungefähr gleicher Intensität. Das Rohprodukt wurde deshalb säulenchromatographisch aufgetrennt und die beiden Fraktionen näher untersucht. Das Ergebnis dieser Untersuchung ist überraschend.

Die Fraktion B entsprach dem zu erwartenden Dehydratisierungsprodukt **99**.

Die Ausbeute betrug 37 %.



Es ist keine OH-Bande im IR-Spektrum mehr zu sehen. Das ^1H -NMR-Spektrum von **99** zeigt ein Triplet bei 5.68 ppm für das olefinische Proton, mit einer allylischen Kopplungskonstanten von 3 Hz. Mit einer stabilen Enaminstruktur ist unter diesen Reaktionsbedingungen nicht zu rechnen, so daß sich die Doppelbindung eindeutig in 4a,5-Position befinden muß. Die Integration im aliphatischen Bereich verringert sich nach D_2O -Austausch um ein Proton. (Vergl. Spektrum S. 78)

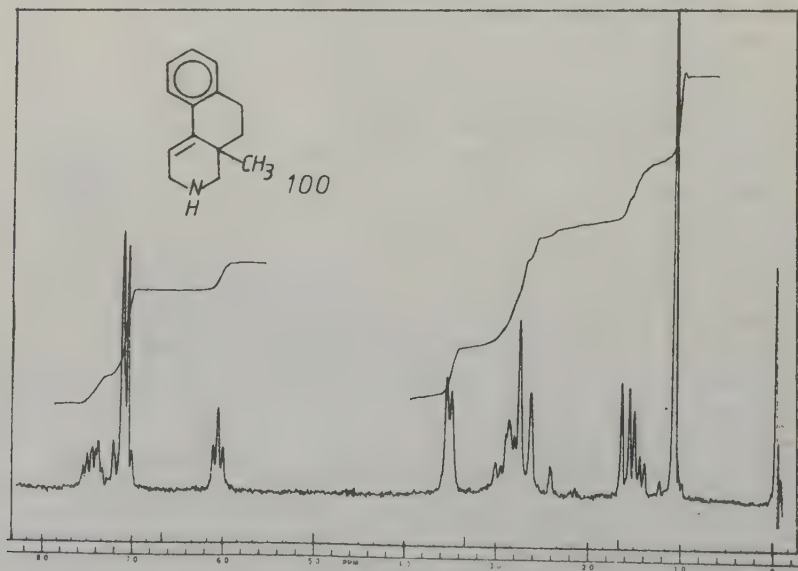
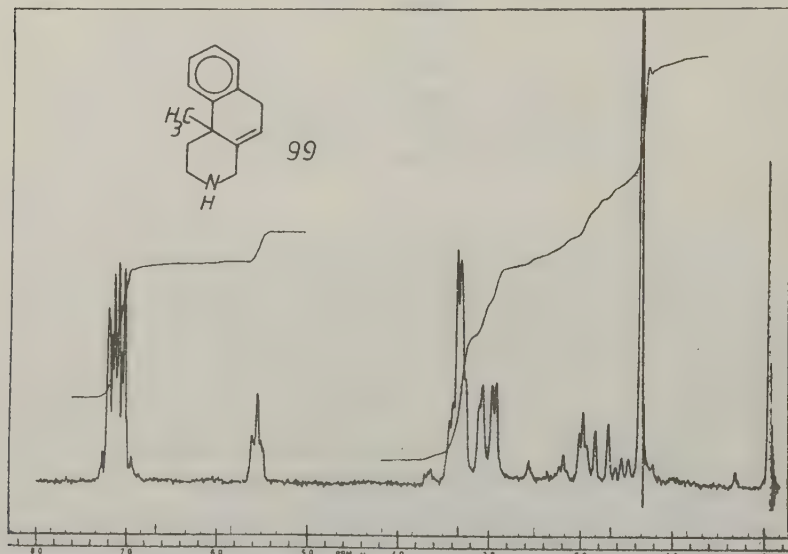
Die Anzahl der Signale der sp^3 - und sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffatome im ^{13}C -NMR-Spektrum sowie ihre Multiplizitäten stimmen mit Verbindung **99** überein.

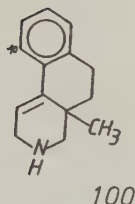
Zur Strukturaufklärung des zweiten Produktes konnten folgende Befunde herangezogen werden:

Das Massenspektrum weist denselben Molekülpeak auf wie **99**, zeigt aber eine unterschiedliche Fragmentierung. Das olefinische Proton im ^1H -NMR-Spektrum ist ins tiefere Feld verschoben (6.13 ppm), spaltet aber ebenfalls in ein Triplet auf ($J = 3\text{Hz}$). Das Signal der angulären Methylgruppe ist ins höhere Feld verschoben (1.10 ppm). Im aromatischen Bereich ist ein Proton durch zusätzliche Entschirmung nunmehr im tieferen Feld zu finden.

Die genannten Veränderungen gegenüber dem ^1H -NMR-Spektrum von **99** stehen mit der zu **99** isomeren Struktur **100** in Einklang.

(Für die ^1H -Spektren wurden 99/100 in CDCl_3 u. D_2O gelöst)

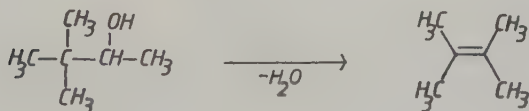




Dabei wird H-10 durch den Anisotropieeffekt der $\Delta^{1,10b}$ -Doppelbindung entschirmt. (Vergl. Werte des α -Tetralons) Bei der 4a-Methylgruppe entfällt der entschirmende Effekt des Phenylrings der sich auf die 10b-Methylgruppe in **99** bemerkbar machen muß. (siehe Spektrum S.78)

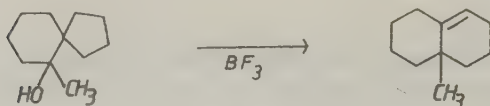
Die Anzahl der Signale und ihre Multiplizitäten im ^{13}C -NMR-Spektrum treffen für die Verbindung **100** ebenfalls zu.

Dehydratisierungen von Alkoholen mit sauren Dehydratisierungsmitteln können oft mit Umlagerungen des Kohlenstoffgerüsts verbunden sein. So bildet sich bei der Eliminierung von Wasser aus Methyl-*t*-butylcarbinol nicht das erwartete *t*-Butylethylen, sondern Tetramethylethylen (Wagner-Meerwein-Umlagerung):

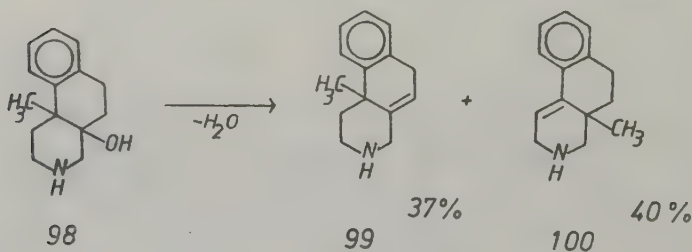


Bei der Eliminierung entsteht im ersten Schritt ein Carbeniumion. Dann findet eine Sextettumlagerung statt, d.h. eine α -ständige Methylgruppe wandert mit dem

Bindungselektronenpaar zum Kation. Dabei wird die Bildung eines σ -komplexartigen Übergangszustandes diskutiert. Es entsteht ein neues Carbeniumion, das sich unter Ausbildung einer Doppelbindung stabilisiert. Eine solche nukleophile 1,2-Umlagerung wird auch bei der Dehydratisierung von folgender Verbindung beobachtet.



Eine Wagner-Meerwein-Umlagerung hat also auch bei der Dehydratisierung von **98** mit konz. Schwefelsäure/ Eisessig stattgefunden. Dabei ist die 10b-ständige Methylgruppe in die 4a-Stellung gewandert und damit Verbindung **100** entstanden. Diese 1,2-Umlagerung fand gleichberechtigt neben der normalen Eliminierung von Wasser aus **98** statt. Die beiden Strukturisomeren **99** und **100** konnten aufgrund ihrer unterschiedlichen Rf-Werte säulenchromatographisch von einander abgetrennt werden.

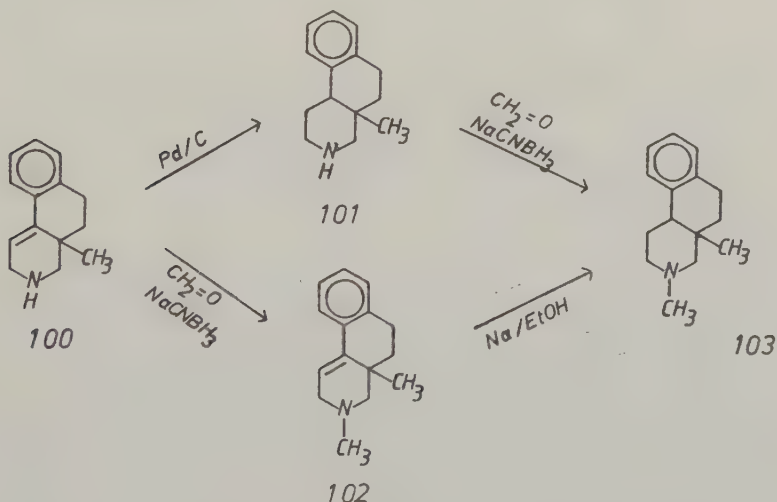


Ein Dehydratisierungsversuch mit konz. Schwefelsäure/ Eisessig bei Raumtemperatur (15 Stunden) ergab dasselbe Ergebnis. Oxalsäure war als Dehydratisierungsmittel ungeeignet. In Polyphosphorsäure bei 130°C verlief

die Reaktion fast ausschließlich in Richtung des Umlagerungsproduktes.

3.10 Darstellung von 3,4a-Dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6-10b-octahydrobenzo[f]isochinolin 103

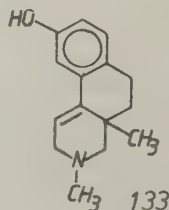
Das Umlagerungsprodukt **100** wurde getrennt weiterverarbeitet. Der weitere Syntheseweg gliederte sich in folgende Schritte:



Das sekundäre Amin **100** wurde nach der schon früher verwendeten Methode mit Formaldehyd/Natriumcyanoborhydrid (siehe dazu S.33) N-methyliert. Die dadurch entstandene Verbindung **102** ist schon bekannt: Menard und Mitarbeiter ⁹⁵⁾ synthetisierten tricyclische Analoge des Prodins und erhielten dabei auch die Verbindung **102**, allerdings auf einem anderen Syntheseweg.

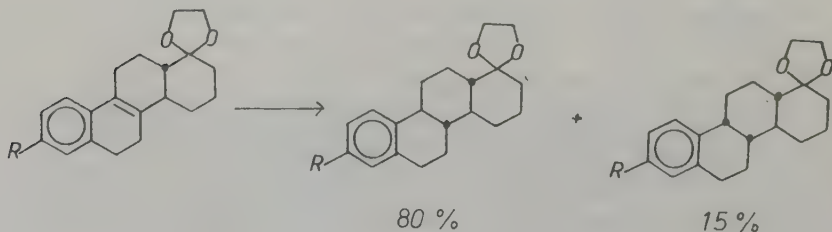
In der Veröffentlichung sind keine genaueren spektroskopischen Daten für **102** angegeben. Nur vom 9-Hydroxyderivat des Olefins **133** sind die chemischen Verschiebungen im ^1H -NMR-Spektrum angeführt worden. In der folgenden Tabelle sind einige der von mir gefundenen Werte für **102** denen der Literatur⁹⁵⁾ gegenübergestellt:

C-Atom	$\delta(\text{ppm})$ in CDCl_3	
	133	102
C-CH ₃	1.05	1.15
N-CH ₃	2.44	2.37
H-1	5.90	6.08



Der Vergleich zeigt, daß eine gute Übereinstimmung der Werte gegeben ist. Berücksichtigt man, daß die ^1H -NMR-Spektren mit unterschiedlichen NMR-Spektrometern aufgenommen wurden, so kann man durchaus sagen, daß die Struktur von **102** durch eine unabhängige Synthese, die zu gleichen spektroskopischen Daten geführt hat, abgesichert ist.

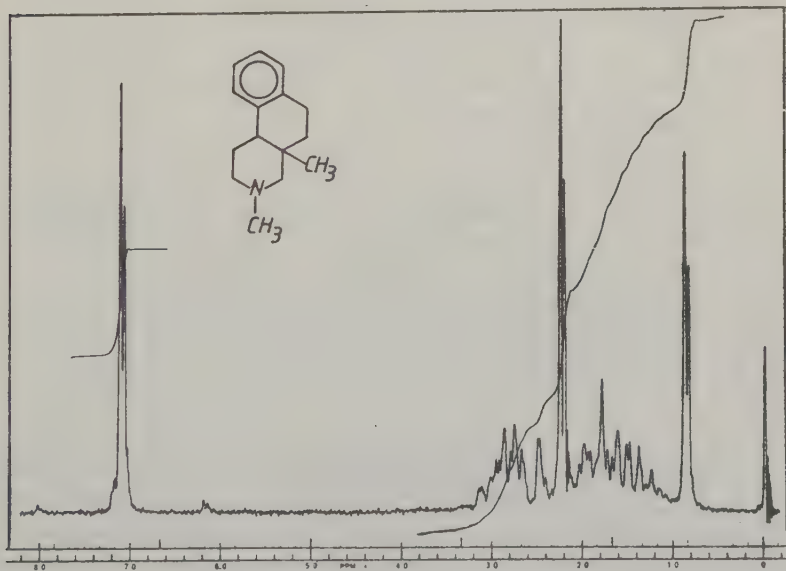
Das Olefin **102** sollte mit Alkalimetallen reduziert werden. Vinylarene wie die Verbindung **102** können durch Alkalimetall/Ammoniak unter Erhalt des aromatischen Systems zum Arylalkan reduziert werden. Cole und Mitarbeiter⁹⁷⁾ reduzierten so Chrysan-Derivate. Sie erhielten dabei 80% trans-anti-trans-Derivat und 15% trans-anti-cis-Derivat.



Konjugierte Doppelbindungen können aber auch einfacher mit Alkalimetall/Ethanol reduziert werden.⁹⁸⁾

Aus diesem Grunde reduzierte ich das Olefin 102 nach der schon beim Imin 46 (S.30) erprobten Herstellungsvorschrift mit Natrium in Ethanol. Die Ausbeute war dabei quantitativ.

Die Integration der aromatischen Signale im ^1H -NMR-Spektrum im Vergleich zur Integration des aliphatischen Bereiches entspricht genau vier Protonen, so daß eine mögliche Teilhydrierung des Aromaten auszuschließen ist. Das Vorhandensein von jeweils zwei Singulets für die N-Methylgruppe (2.23 und 2.21 ppm) und die anguläre Methylgruppe (0.88 und 0.85 ppm) läßt darauf schließen, daß bei der Reduktion Isomere entstanden sind.



Die Substanz war dünnschichtchromatographisch einheitlich, konnte aber gaschromatographisch in zwei Peaks aufgetrennt werden.

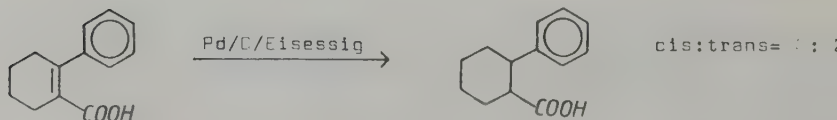
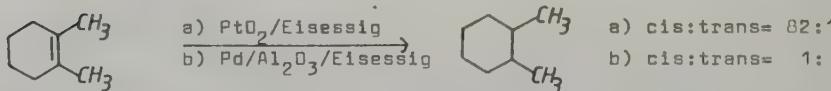
Die Reduktion war also unter Bildung von Stereoisomeren verlaufen. Da die Retentionszeit von cis-Isomeren im allgemeinen geringer ist als die von trans-Isomeren, ergab sich aus dem Chromatogramm folgende Isomerenverteilung: 35% cis und 64% trans. Das ^{13}C -NMR-Spektrum, auf das später noch genauer eingegangen wird, stützte dieses Ergebnis. (S. 85)

Ein Teil des Olefins **100** wurde ohne vorherige N-Methylierung mit Palladium/Kohle in Eisessig reduziert.

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigte diesmal kein doppeltes Signal für die anguläre Methylgruppe. Bei der katalytischen Hydrierung war folglich im Gegensatz zur Reduktion mit Natrium nur ein Isomer **101** entstanden.

Aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum des sekundären Amins **101** ergab sich anhand des Signals der angulären Methylgruppe bei 15.33 ppm, daß dies das trans-Isomere war. (siehe dazu S. 12)

Cycloalkene werden mit Platinoxid in Eisessig in der Regel zu cis-Cycloalkanen hydriert. Mit Palladium werden nur dann ausschließlich cis-Derivate erhalten, wenn Doppelbindungswanderungen nicht möglich sind oder die trans-Struktur energetisch benachteiligt ist. Meistens entstehen somit Isomerengemische, wie folgende Beispiele zeigen:



Da eine α -ständige Carboxylgruppe die Tendenz zur Doppelbindungswanderung verringert,⁹⁹⁾ ist beim zweiten Beispiel der trans-Anteil wesentlich geringer als beim ersten. Daß bei der katalytischen Hydrierung des Olefins 100 mit Palladium/Kohle nur das trans-Isomere entstanden ist, muß demnach auf Isomerisierungen zurückzuführen sein.

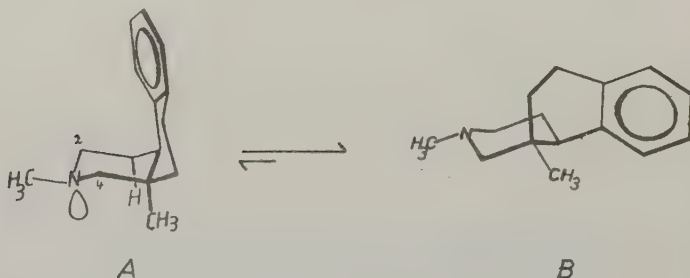
Das sekundäre Amin 101 wurde anschließend N-methyliert. Das ^1H -NMR-Spektrum zeigte ein Singulett bei 2.24 ppm für die N-Methylgruppe und eines bei 0.88 ppm für die anguläre Methylgruppe. Im ^{13}C -NMR-Spektrum stimmen die Anzahl der Signale und ihre Multiplizitäten im off-resonance mit der Verbindung 103 überein. Die nach Literatur¹⁵⁾ berechneten δ -Werte korrelieren sehr gut mit den gemessenen. Das Signal bei 16.81 ppm für die anguläre Methylgruppe zeigt, daß sie sich an einem trans-verknüpften Ringsystem befinden muß. Auch die gemessene Halbwertsbreite $\Delta\omega_{h/2} = 1,11 \text{ Hz}$ bestätigt die trans-Konfiguration (Zusammenhang zwischen Halbwertsbreite und sich daraus ergebender Konfiguration siehe S. 13).

Da somit die chemischen Verschiebungen der einzelnen Kohlenstoffatome von trans-3,4a-Dimethyl-1,2,3,4,4a-5,6,10b-octahydrobenzo[*f*]isochinolin 103 nun bekannt waren, konnten die δ -Werte der cis-Verbindung aus dem ^{13}C -Spektrum des Isomerengemisches, das bei der Reduktion mit Natrium entstanden war, ermittelt werden. Das Signal der angulären Methylgruppe (durch selektive Entkopplung zusätzlich abgesichert) tritt bei der cis-Verbindung bei 24.4 ppm auf.

Bei einer cis-Konfiguration sind grundsätzlich zwei Konformere A und B möglich. Normalerweise stellt sich zwischen den beiden Konformeren ein Gleichgewicht ein, das aber je nach Struktur der Verbindung, auch ganz zu der einen oder anderen Seite hin verschoben sein kann.



Auch für die cis-Verbindung **103** lassen sich zwei konformere Strukturen formulieren.



In der A-Form steht der Phenylring axial auf dem Piperidinring und übt einen γ -axialen Effekt auf die beiden Kohlenstoffatome C-2 und C-4 aus. Die beiden Atome werden stärker abgeschirmt und die dazugehörigen δ -Werte erfahren im ^{13}C -NMR-Spektrum eine diamagnetische Verschiebung. Für die B-Form gilt genau das Entgegengesetzte. Der Phenylring ist hier in equatorialer Position und der γ -Effekt auf die beiden Kohlenstoffatome C-2 und C-4 entfällt, wodurch sie bei tiefem Feld absorbieren.

In der folgenden Tabelle sind die δ -Werte der aliphatischen Kohlenstoffatome der A- und der B-Form von **103** aufgeführt, die nach Literatur ¹⁵⁾ berechnet und

den gemessenen δ -Werten gegenübergestellt wurden:

C-Atom	δ -Werte (ppm) in COCl_2		
	A-Form	B-Form	gemessen
2	51,94	56,49	56,77
4	58,34	71,99	69,27

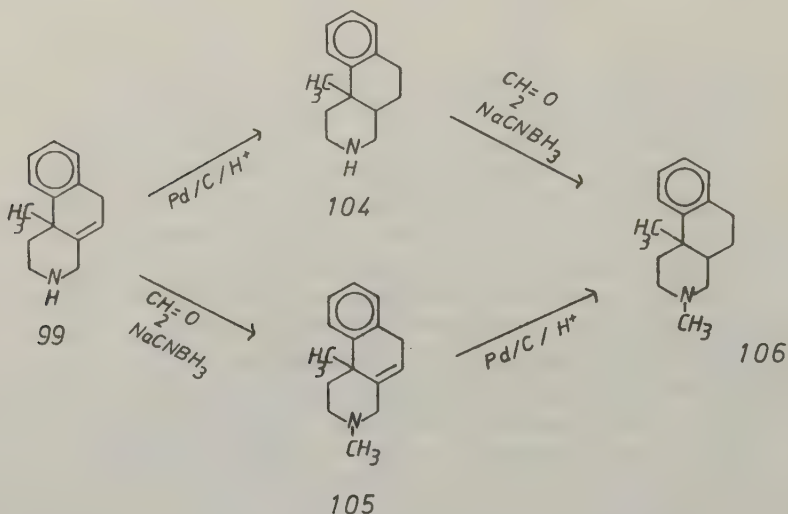
Ein Vergleich der δ -Werte läßt den Schluß zu, daß die cis-Verbindung **103** mit großer Wahrscheinlichkeit nur in der B-Form vorliegt. Dieses Ergebnis ist etwas ungewöhnlich, da normalerweise das Gleichgewicht immer zu Gunsten der A-Form verschoben ist.

Betrachtet man die beiden Konformeren anhand des Dreidingmodells genauer, so erkennt man, daß die axialständige anguläre Methylgruppe in der A-Form zwei 1,3-synaxialen Interaktionen ausgesetzt ist. Eine davon bildet das freie Elektronenpaar des Stickstoffes. In der B-Form ist nur eine solche Interaktion mit einem γ -ständigen Wasserstoff gegeben. Dieser Unterschied dürfte wohl der Grund sein, warum **103** hauptsächlich in der B-Form vorliegt.

3.11 Darstellung von trans-3,10b-Dimethyl-1,2,3,4-4a,5,6,10b-octahydrobenzo[f]isochinolin **106**

Das Olefin **99** (siehe S. 77) ist eine wichtige Zwischenverbindung im Synthesepfad zur Darstellung von **106** . Es sollte

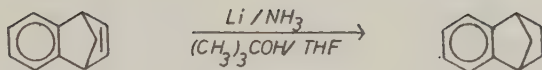
möglichst selektiv zum trans Isomeren reduziert und anschließend N-methyliert werden. Der weitere Syntheseweg sah also folgendermaßen aus:



Zuerst wollte ich die Doppelbindung mit Alkalimetallen reduzieren, da bei dieser Methode eine trans-Konfiguration bevorzugt entsteht.

Mit Natrium/Ethanol läßt sich aber eine isolierte Doppelbindung nicht reduzieren. Das System Alkalimetall/Ammoniak ist dazu besser geeignet. Auf diese Art und Weise können C-C-Doppelbindungen in Steroiden selektiv reduziert werden.¹⁰⁰⁾

Während isolierte Doppelbindungen normalerweise nicht durch das System Metall/Ammoniak/Alkohol reduziert werden, gelingt dies bei bestimmten an Benzol kondensierten polycyclischen Systemen in guter Ausbeute, ohne daß der Aromat angegriffen wird. So reduzierten Butler und Koves¹⁰¹⁾ z.B. folgende Verbindung in fast quantitativer Ausbeute:



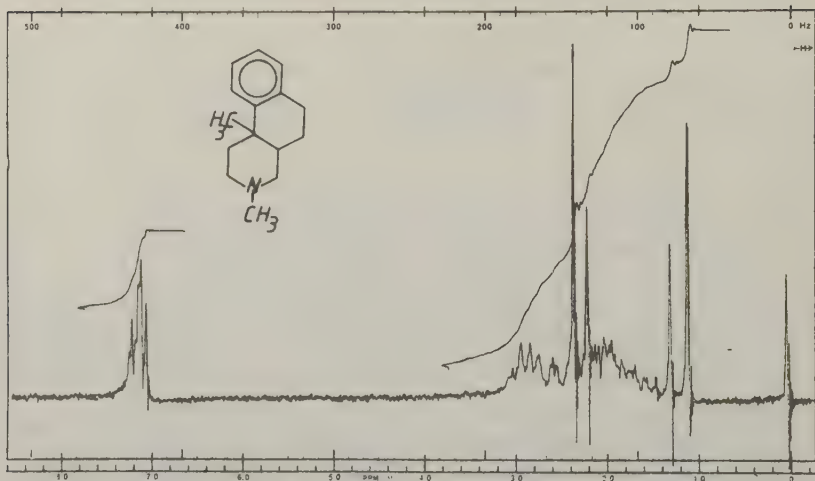
Die Versuche, das Olefin **99** mit Lithium/Ammoniak und Lithium/Ammoniak/Alkohol in Analogie zu den obigen Literaturbeispielen zu reduzieren schlugen fehl. Nach der Aufarbeitung der Ansätze konnte anhand der ^1H -NMR-Spektren festgestellt werden, daß nur von einem Teil von **99** die Doppelbindung reduziert war, die Integration des Aromaten aber abgenommen hatte. Mit diesen Reduktionssystemen war also entgegen der Literatur eine partielle Reduktion des Aromaten erfolgt. Aus diesem Grunde wurde eine Reduktion mit dem sehr reaktionsfähigen System Natrium/HMPT/t-Butanol¹⁰²⁾ erst gar nicht versucht.

Als nächstes wurde die Doppelbindung des N-methylierten Produktes **105** mit Palladium/Kohle bei Raumtemperatur hydriert.

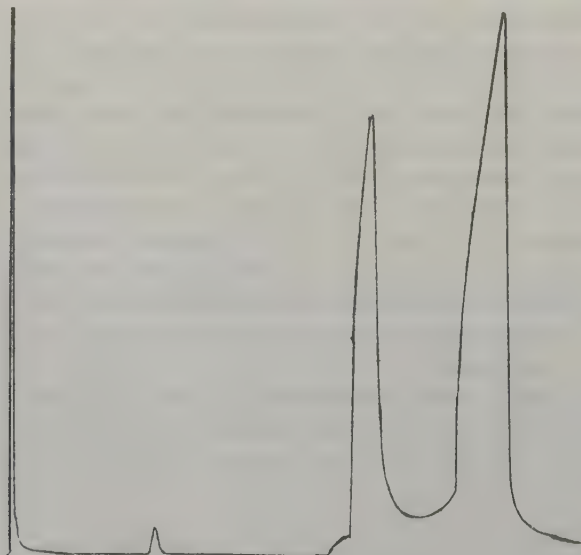
Das ^1H -NMR-Spektrum des Reduktionsproduktes **106** zeigte, daß die Integration des Aromaten unverändert geblieben war. Außerdem waren zwei Singulettts mit unterschiedlicher chemischer Verschiebung für die anguläre Methylgruppe mit einer Gesamtintegration von drei Protonen, vorhanden. Dasselbe galt auch für die N-Methylgruppe. Das bedeutete, daß bei der Hydrierung ein Isomeren-gemisch entstanden war und die Signale der angulären Methylgruppe sowie der N-Methylgruppe des cis- und trans-Isomeren im ^1H -NMR-Spektrum mit unterschiedlichem δ -Wert erschienen.

Diese Tatsache stand im Gegensatz zu den cis- und trans-Benzo[f]chinolinverbindungen **14** und **24**, deren N-Methyl- bzw. anguläre Methylgruppe im ^1H -Spektrum

keine unterschiedliche chemische Verschiebung zeigten.



Das Öl wurde gaschromatographisch untersucht. Dabei ergab sich eine Isomerenverteilung von 32 % cis- und 67 % trans-Produkt. (Säulentemperatur: 160°C isotherm)



Aufgrund des ermittelten Isomerenverhältnisses und des Intensitätsunterschiedes der Methylsignale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ließ sich folgendes feststellen:

Die Methylsignale der *cis*-Komponenten erscheinen bei 2.20 ppm (N-Methylgruppe) und 1.27 ppm (C-Methylgruppe), die der *trans*-Komponenten (größere Intensität) bei 2.33 ppm und 1.10 ppm. Die δ -Werte der *cis*-Komponente stimmen dabei genau mit den δ -Werten der *cis*-Verbindung überein, die Reimann⁶⁾ selektiv über intramolekulare Aromatenalkylierung hergestellt hatte.

Die Hydrierung von **99** mit Palladium/Kohle in Eisessig bei 80°C ergab nach GC eine Isomerenverteilung von 18,6 % *cis* und 79,2 % *trans*. Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur bewirkte also eine Vergrößerung des *trans*-Anteils, der offensichtlich unter diesen Reaktionsbedingungen thermodynamisch bevorzugt sein mußte.

Die Hydrierergebnisse werden in der folgenden Tabelle noch einmal zusammengefaßt. Dabei spielte es keine Rolle, ob das sekundäre Amin **99** oder die N-methylierte Verbindung **105** eingesetzt wurde.

Katalysator/ Lösungsmittel	ΔT	Druck	Anteil in Prozent ^x	
			<i>cis</i>	<i>trans</i>
PtO ₂ /Eisessig	30°C	1 bar	65 %	33,4 %
Pd/C/Eisessig	30°C	1 bar	32 %	67 %
Pd/C/Eisessig	80°C	1 bar	18,6 %	79,2 %

^x gaschromatographisch ermittelt

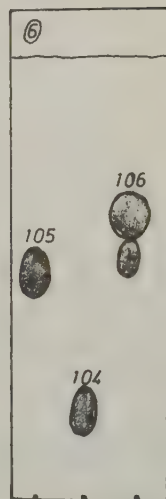
Die Auftrennung des Isomerengemisches **106** bereitete wider Erwarten keine großen Schwierigkeiten:

Die beiden Isomeren besaßen auf dem Dünnschichtchromatogramm einen unterschiedlichen R_f-Wert, so daß sie säulenchromatographisch getrennt werden konnten. Aufgrund des hohen *trans*-Anteils war trotz der geringen

Differenz der Rf-Werte eine gute Abtrennung möglich.

Eine Isolierung der reinen trans-Komponenten durch fraktionierte Kristallisation, wie sie beim trans-Benzo[f]chinolin-derivat 24 erfolgen mußte (S. 34) war hier nicht notwendig.

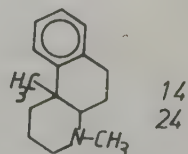
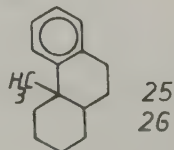
Die Ausbeute an reinem trans-3,10b-Dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[f]isochinolin 106 betrug 54 % (bezogen auf den trans-Anteil des Isomerengemisches).

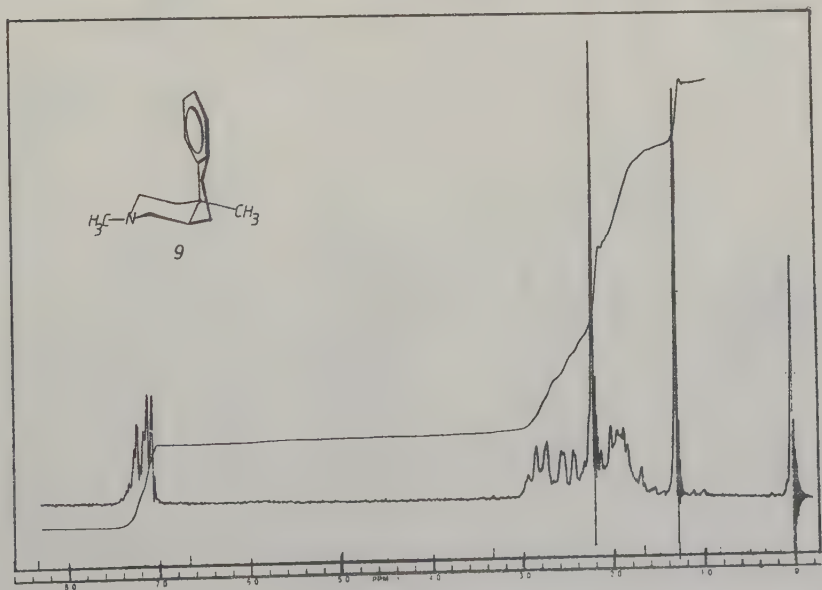
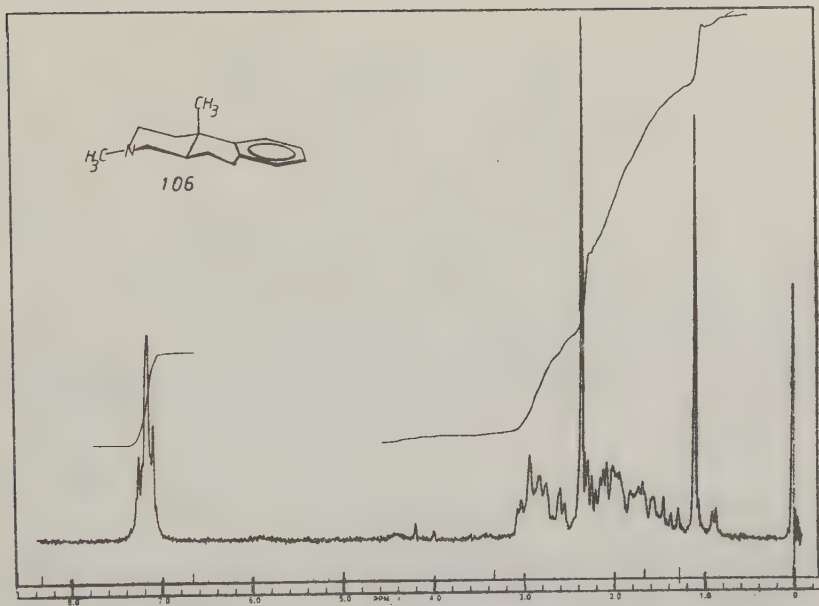


Im ^1H -NMR-Spektrum erscheinen die Singulets der N-Methyl- bzw. angulären Methylgruppe bei 2.34 ppm und 1.08 ppm. Ihre chemische Verschiebung unterscheidet sich also von denen der cis-Verbindung 9, was die folgende Tabelle nochmals verdeutlichen soll:

^1H -NMR-Verschiebung der Methylgruppen :

Verbindung		δ -Wert (ppm) in CDCl_3	
		-N-CH ₃	-C-CH ₃
106	(trans)	2.34	1.08
9	(cis)	2.20	1.27
24	(trans)	2.32	1.25
14	(cis)	2.32	1.25
26	(trans)		1.07
25	(cis)		1.25
103	(trans)	2.23	0.88
103	(cis)	2.21	0.84

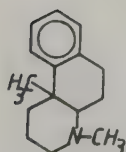
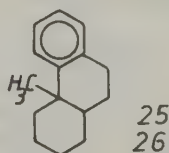




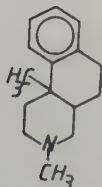
Die δ -Werte der Kohlenstoffsignale im ^{13}C -NMR-Spektrum und ihre Multiplizitäten im off-resonance stimmen sehr gut mit den berechneten überein (Berechnung nach Literatur¹⁵). Das Signal der angulären Methylgruppe bei 21,24 ppm ist ins hohe Feld verschoben, da sie durch dreifach-ständige Wasserstoffatome abgeschirmt wird. Ihre chemische Verschiebung korreliert gut mit den δ -Werten der angulären Methylgruppe anderer trans-Verbindungen. In der nachfolgenden Tabelle sind noch einmal die chemischen Verschiebungen der angulären Methylgruppe derjenigen Verbindungen aufgeführt, die in unserem Arbeitskreis sowohl in der cis- als auch in der trans-Konfiguration synthetisiert worden sind.

^{13}C -Verschiebung der angulären Methylgruppe in CDCl_3 :

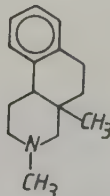
Verbindung	δ (ppm)	
	cis	trans
9, 106	30,89	21,24
14, 24	31,93	23,14
25, 26	31,70	21,70
126	33,60	23,00
103	24,40	16,81



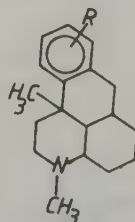
14
24



9
106



103



126

Die Linienhalbwertsbreite $\omega_{h/2}$ angulärer Methylgruppen kann, wie schon auf S. 13 erwähnt, ebenfalls zur Konfigurationsbestimmung herangezogen werden, wobei die "Absoluthalbwertsbreite" $\Delta\omega_{h/2}$ für trans-Isomere bei durchschnittlich 0,91 + 0,13 Hz und für cis-Isomere bei 0,25 + 0,11 Hz liegt. Die folgende tabellarische Zusammenstellung soll dies nochmals verdeutlichen.

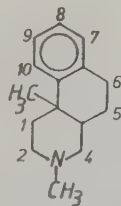
"Absoluthalbwertsbreite" $\Delta\omega_{h/2}$, gemessen in CDCl_3 :
(Hz)

Verbindung	cis	trans
9, 106	0,30	0,69
14, 24	0,21	0,9
103		1,11
25	0,35	

Abschließend werden die δ -Werte im ^{13}C -NMR-Spektrum der beiden Isomere ineinander gegenübergestellt:

Vergleich der ^{13}C -Verschiebungen in CDCl_3 :

	δ (ppm)	
C-Atom	cis	trans
10a	142,91	147,17
6a	135,45	135,11
7	129,17	129,22
8,9	125,80	125,46
10	125,13	124,06
4	57,37	57,37
2	52,49	51,93
N-CH ₃	46,20	46,04
4a	40,48	40,88
1	37,57	37,17
10b	35,15	34,76
6	22,98	28,59
5	26,90	22,53
-CH ₃	30,89	21,24



9 cis
106 trans

Es fällt auf, daß der δ -Wert vom Kohlenstoffatom C-10a bei der trans-Verbindung deutlich ins tiefere Feld verschoben ist. Dieser Unterschied ist auch schon beim Vergleich der chemischen Verschiebung von C-10a beim Benzo[f]chinolinderivat **24** (siehe S. 38) beobachtet worden.

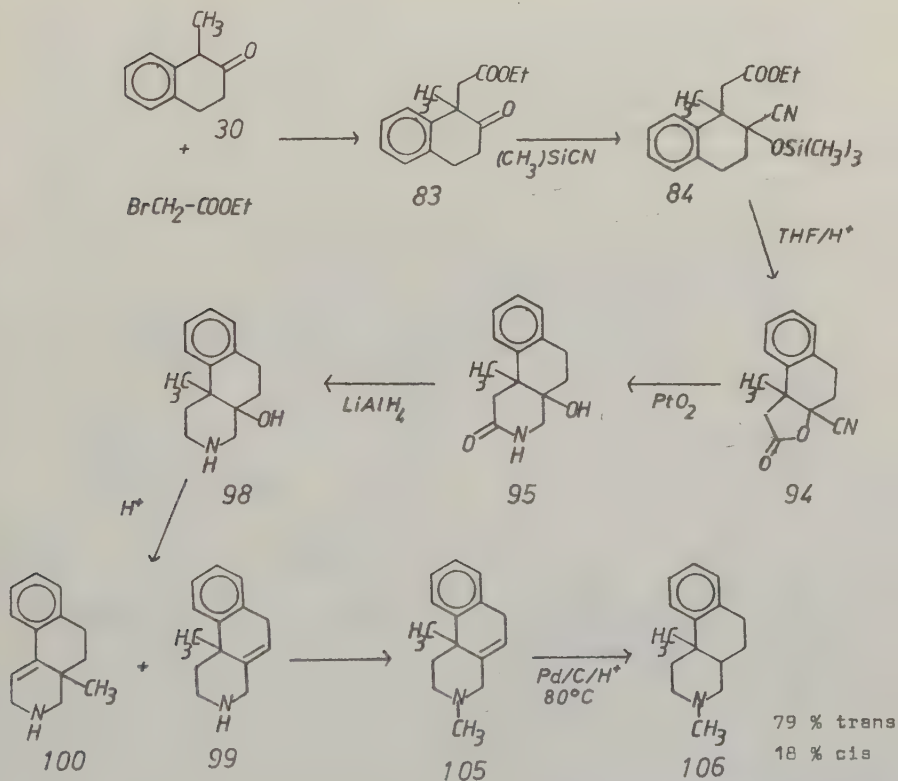
Friesinger¹²⁾ hatte bei der Synthese von **126** eine ähnliche Feststellung gemacht. Er erklärte sich dieses Verhalten damit, daß in der cis-Konfiguration das Molekül gewinkelt ist und das Kohlenstoffatom C-10a durch zwei γ -ständige Wasserstoffatome abgeschirmt wird. In der trans-Konfiguration, die fest planar ist, ist eine solche Abschirmung aber nicht festzustellen.

Vergleich der ^{13}C -Verschiebungen des Kohlenstoffatoms C-10a in CDCl_3 :

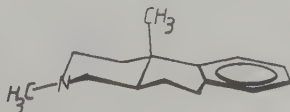
Verbindung	$\delta(\text{ppm})$	
	cis	trans
9 , 106	142,9	142,1
14 , 24	143,3	146,3
25 , 26	144,4	148,2
126	141,1	146,1

Der obige Vergleich zeigt, daß das Atom C-10a in einer trans-Verbindung immer mit ungefähr 3-5 ppm ins tiefere Feld verschoben ist. Somit ist dieses Kriterium neben der Linienhalbwertsbreite und der ^{13}C -Verschiebung der angulären Methylgruppe ebenfalls für eine Konfigurationszuordnung geeignet.

Die gesamte Synthese von trans-3,10b-Dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[f]isochinolin 106 ist auf dem folgenden Formelbild noch einmal zusammenfassend wiedergegeben:

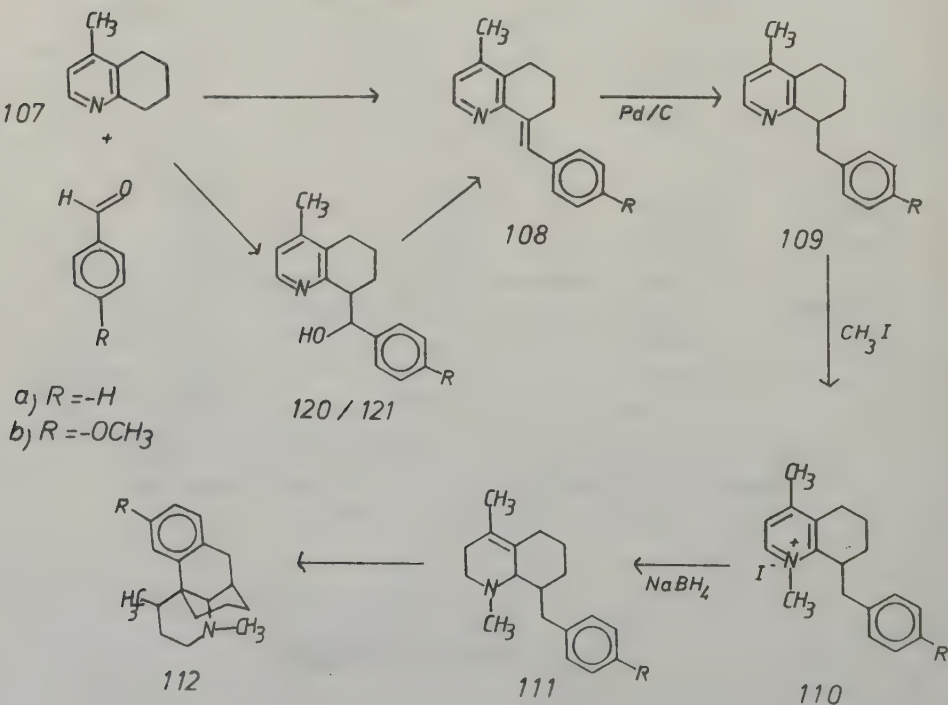


Das reine trans-Derivat 106 läßt sich aus dem Isomeren-gemisch, daß bei der Reduktion von 105 entstanden war, mittels Säulenchromatographie abtrennen.



4. Synthese von 5,6-Dimethyl-8-aza-des-N-morphinan
bzw. 1,4-Dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydro-
5,10b-propano-benzo[f]chinolin 112

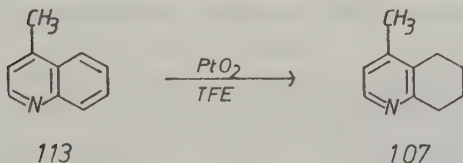
Wie schon in der Themenstellung erwähnt wurde, war die Synthese von N-Methyl-8-aza-des-N-morphinan 12 durch intramolekulare Aromatenalkylierung ohne Erfolg versucht worden.⁹⁾ Aufgrund neuerer Arbeiten¹¹⁾¹²⁾ stellte sich daraufhin heraus, daß eine erfolgreiche intramolekulare Friedel-Crafts-Alkylierung durch eine ditertiäre Doppelbindung der Cyclisierungsvorstufe ermöglicht wird. Deshalb sollte das 8-Aza-des-N-morphinanderivat 12 ausgehend von 4-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin 107 dargestellt werden. Somit gliedert sich der vorgesehene Syntheseweg in folgende Schritte:



4.1 Synthese des Ausgangsstoffes 4-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin 107

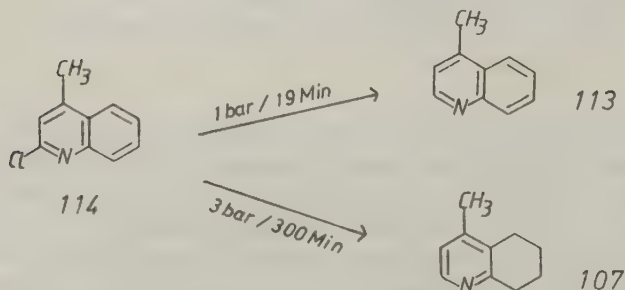
Chinolinderivate, die im Benzolkern gesättigt sind, können entweder mehr oder weniger erfolgreich total-synthetisch ¹⁰³⁾¹⁰⁴⁾ oder durch direkte katalytische Reduktion von Chinolinderivaten aufgebaut werden. Dabei sind neuerdings die Ausbeuten bei dem letzteren Verfahren wesentlich besser.

Eine einfache und schnelle Möglichkeit 4-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin **107** herzustellen, stellt deshalb die direkte katalytische Hydrierung von 4-Methylchinolin **113** mit Platin(IV)oxid in Trifluoressigsäure dar, wie sie von Vierhapper und Eliel ¹⁰⁵⁾ für andere Methylderivate beschrieben und von Lodde ¹¹⁾ in unserem Arbeitskreis erstmals mit 98 %iger Ausbeute durchgeführt wurde.



Erst in jüngster Zeit konnte die Synthese von 4-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin noch dadurch vereinfacht werden, daß die Hydrierung in einem weniger aggressiven Lösungsmittel, nämlich Eisessig und mit einem billigeren Katalysator, nämlich Palladium/Kohle 10% ebenfalls erfolgreich durchgeführt werden konnte. Reimann und Unger ¹⁰⁶⁾ dehalogenierten Chlorlepidin **114** unter diesen Bedingungen selektiv zu der gewünschten

Ausgangsverbindung **107** (88% Ausbeute).



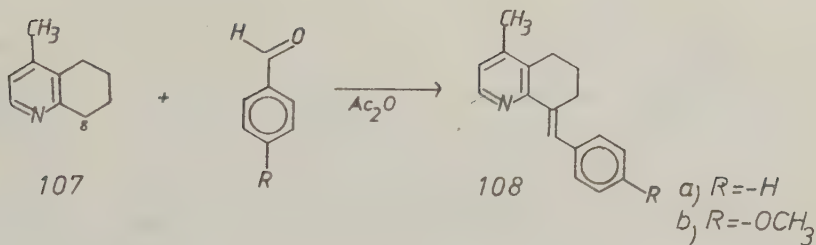
4.2 Aufbau der Cyclisierungsvorstufen

4.2.1 Kondensation des Ausgangsstoffes **107** mit Benzaldehyd bzw. p-Methoxybenzaldehyd

Für die Darstellung von 8-Benzyliden-4-methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin **108a** und 8-(4'-Methoxybenzyliden)-4-methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin **108b** durch Kondensation des Ausgangsstoffes **107** mit dem entsprechenden Aldehyd wurden folgende Verfahren geplant:

- 1) Direkte Kondensation in siedendem Acetanhydrid
- 2) Darstellung der Lithiumverbindung von **107**, anschließende Umsetzung zu den entsprechenden Alkoholen und Dehydratisierung.

- 1) Zymalkowski und Kothari¹⁰⁸⁾ kondensierten in Acetanhydrid bei 190°C Benzaldehyd und p-Methoxybenzaldehyd mit 5,6,7,8-Tetrahydrochinolin zu der entsprechenden Benzylidenverbindung in 80%iger Ausbeute. Auch Lodde¹¹⁾ verwendete dieses Verfahren zur Darstellung seiner 8-Benzyliden-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-Verbindung **108a**.

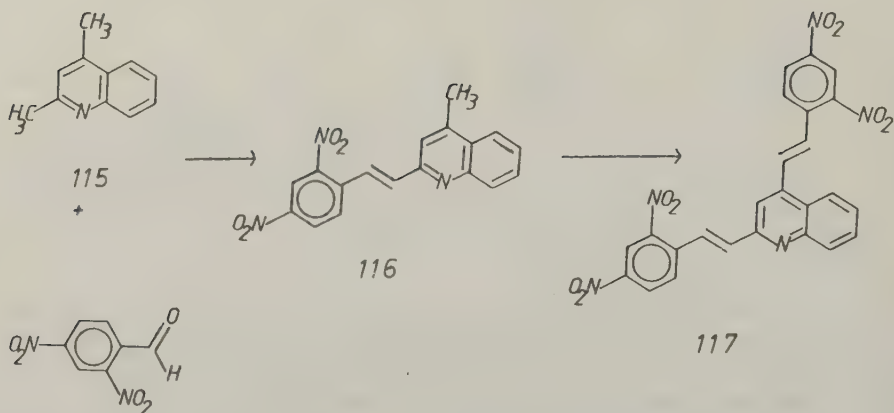


Die Reproduktion seiner Synthesemethode machte mir allerdings einige Schwierigkeiten.

Lodde schloß auf Grund seiner erhaltenen analytischen und spektroskopischen Daten eine Kondensation an der 4-Methylgruppe aus, obwohl eine solche grundsätzlich möglich sein sollte.

Die Verbindung 107 enthält zwei aktivierte Alkylgruppen (C-8 und CH_3 -), so daß eine Reaktion des Aldehyds mit einem und/oder beiden aktivierten Zentren ähnlich einer Kondensation mit 2- und 4-Methylpyridinen 109) durchaus denkbar wäre. Allerdings ist die

α -Methylgruppe von Pyridinen immer reaktionsfähiger als die in γ -Stellung befindliche. So erhielten Clemo und Gourlay¹¹⁰⁾ bei der Kondensation von 2,4-Lutidin mit Benzaldehyd in Acetanhydrid hauptsächlich das 2-Styryl-4-methylpyridin neben wenig 2,4-Distyrylpyridin. Ebenso entsteht nach Bennett und Pratt¹¹¹⁾ bei der Reaktion von 2,4-Dimethylchinolin 105 mit 2,4-Dinitrobenzaldehyd zunächst das 2-Styrylderivat 116 und später das 2,4-Distyrylprodukt 117 .



Beim Umkristallisieren des Rohprodukts von **108a**, das nach Lodde hergestellt worden war, konnte ich eine in seiner Arbeit nicht erwähnte Beobachtung machen:

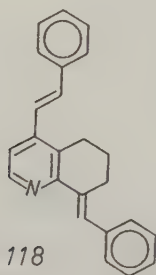
Ein Teil der Substanz löste sich relativ schnell in Ethylacetat, während der übrige Teil sehr viel mehr Lösungsmittel benötigte, bis er in Lösung gegangen war. Dieser schwerer lösliche Anteil des Rohproduktes wurde abgetrennt und näher untersucht. Dabei stellte sich heraus, daß es sich dabei nicht um das gewünschte Produkt **108a** handelte:

- Die Kristallform war unterschiedlich (grieß-artig im Gegensatz zu rhombischen Blättchen)
- Der Schmelzpunkt lag um 68°C höher als bei **108a**
- Die Multipletts für H-5 und H-7 im ^1H -NMR-Spektrum bei 2.93-2.63 ppm und für H-6 bei 2.03-1.73 ppm sind gegenüber **108a** unverändert geblieben. Im aromatischen Bereich hat jedoch die Integration um 7 Protonen zugenommen.
- Das Massenspektrum weist einen Molekülpeak bei 324 auf.

- Das Produkt hat zwar denselben Rf-Wert wie *108a*, fluoresziert aber stark.

Aufgrund all dieser Daten konnte es sich bei dem Feststoff nur um das Biskondensationsprodukt *118* handeln, das bei dieser Reaktion ungefähr zu 11 % angefallen war.

Bei der Kondensation mit p-Methoxybenzaldehyd konnte ich kein entsprechendes Produkt isolieren.

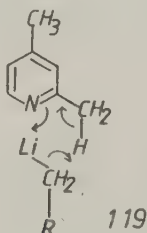


Lodde hatte beim Umkristallisieren dieses Nebenprodukt nicht festgestellt oder vielleicht auch nicht bemerkt.

Da die Ausbeuten bei dem verwendeten Verfahren hinter den Erwartungen zurückblieben, versuchte ich die Ausgangsstoffe *107* auf einem anderen Weg zu verknüpfen.

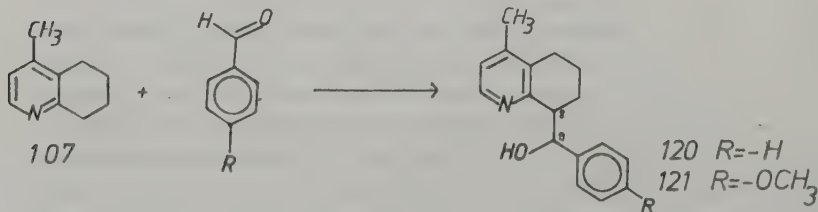
- 2) Alkylsubstituenten am Pyridin in 2- und 4-Stellung können mit starken Basen deprotoniert werden. Kaiser et al. ¹⁴⁾ stellten bei Versuchen mit 2,4-Lutidin und 2,4-Dimethylchinolin fest, daß mit Butyllithium in Ether/Hexan nur die 2-Methylgruppe-metalliert wurde, während mit anderen Basen, wie Natriumamid in flüssigem Ammoniak oder Lithiumdiisopropylamid in Ether/Hexan selektiv nur in 4-Stellung Umsetzungen erreicht wurden. Daß mit n-Butyllithium nur die 2-Methylgruppe ionisiert wird, kann damit erklärt werden, daß das Lithiumkation

mit dem elektronenreichen Ringstickstoff einen "Koordinationskomplex" eingeht und der basische Butylrest sich in Richtung der 2-Methylgruppe orientiert. Damit läßt sich ein cyclischer Übergangszustand **119** formulieren, der die Metallierung stark erleichtert.

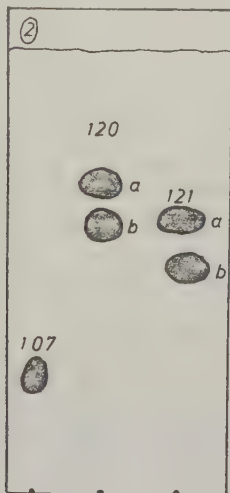


Im Falle des Lithiumdiisopropylamid zum Beispiel ist das Diisopropylamin stärker basisch als der Ringstickstoff, so daß sich der oben erwähnte Übergangszustand erst gar nicht ausbilden kann und das basische Reagenz die 4-Methylgruppe ionisieren kann.

Auf diese Erfahrungen aufbauend gelang es mir **107** mit Butyllithium am C-8 zu metallieren und mit den Aldehyden zu den entsprechenden Alkoholen **120, 121** umzusetzen. Mit der 4-Methylgruppe fand keine Reaktion statt.



Die Alkohole **120** und **121** wurden sehr sauber erhalten und waren gut kristallisierende Substanzen. Auf dem Dünnschichtchromatogramm der Rohprodukte erkennt man 2 Flecken mit annähernd gleichen Konzentrationen.



Deshalb führte ich eine säulenchromatographische Trennung durch und untersuchte die beiden Produkte.

Aufgrund der ^1H -NMR-Spektren stellte sich heraus, daß es sich dabei um diastereomere Alkohole handelte. Die Tatsache, daß die in CDCl_3 gelösten Alkohole **120ab** und **121ab** keinen D_2O -Austausch ergaben, läßt sich dadurch erklären, daß sich eine starke intramolekulare Wasserstoffbrücke mit dem Pyridinringstickstoff bilden kann. Durch diese Wasserstoffbrücke ist die freie Drehbarkeit des Benzylrestes aufgehoben und die Molekülstruktur fixiert. Aufgrund dieser Fixierung läßt sich anhand der vicinalen Kopplungskonstanten des Benzylprotons mit dem Proton an C-8 näheres über die Konfiguration an den beiden asymmetrischen Kohlenstoffatomen C-8 und C-9 aussagen.

Im ^1H -NMR-Spektrum des Alkohols mit dem höheren Rf-Wert kommt das Benzylproton der Verbindung **120a** bei 4.67 ppm mit einer Kopplungskonstanten von 9 Hz. Da die vicinale Kopplungskonstante und der Diederwinkel zwischen den Protonen über die Karplus-Gleichung miteinander verbunden sind, ergibt sich für 9 Hz ein Winkel von 180° . Das ^1H -Spektrum des zweiten Punktes zeigt für das Benzylproton bei 5.23 ppm eine vicinale Kopplungskonstante von 4 Hz, was einem Winkel von ungefähr 50° entspricht. Überträgt man diese Winkel auf das Dreidingsmodell des Alkohols **120**, so ergeben sich folgende Konfigurationen für die C-Atome C-8 und C-9:

ermittelter Diederwinkel	Konfiguration nach Cahn-Ingold-Prelog	
	C-8	C-9
180°	R	S
"	S	R
50°	S	S
"	R	R

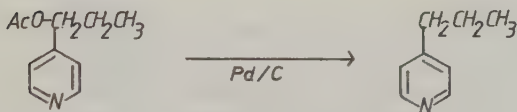
Die Alkohole mit einer vicinalen Kopplungskonstanten von 9 Hz (**120a**, **121a**) besitzen also eine R/S- und/oder S/R-Konfiguration am Kohlenstoffatom C-8 und C-9, diejenigen mit einer Kopplungskonstanten von 4 Hz (**120b**, **121b**) eine S/S-und/oder R/R-Konfiguration an den beiden C-Atomen.

Die Alkohole **120ab** und **121ab** unterscheiden sich als Diastereomere auch in ihren Schmelzpunkten und Kristallformen.

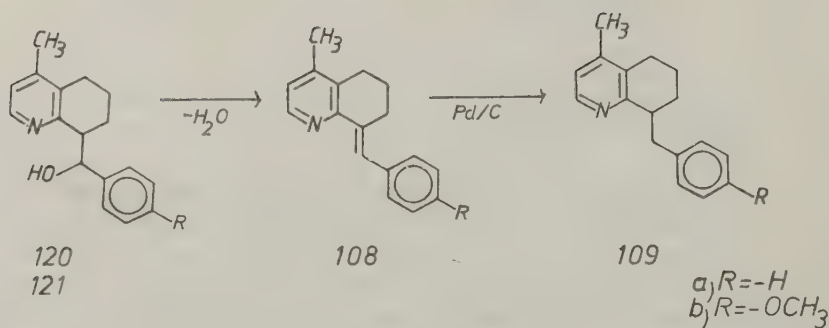
4.2.2 Dehydratisierung von 120, 121 und Hydrierung zu 109ab

Die Verbindungen 120, 121 stellen genauer betrachtet Benzylalkohole dar, die sehr leicht unter milden Bedingungen zu den Alkyl-Derivaten hydrogenolytisch gespalten werden müßten.

Baltzly und Buck ¹¹²⁾ hydrierten 4-Methoxybenzylalkohol in Ethanol mit Palladium/Kohle zum Beispiel zu 4-Methoxytoluol. Noch leichter als die Hydrogenolyse von Benzylalkoholen verläuft die von Benzylestern. So wurde unter anderem in unserem Arbeitskreis die Darstellung von Propylpyridin durch Hydrogenolyse von Pyridin-4-ethyl-carbinolacetat durchgeführt. ¹¹³⁾

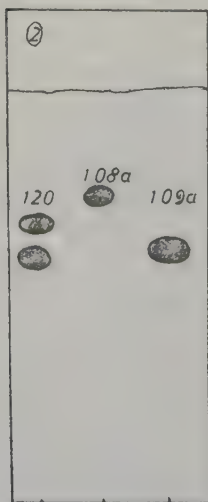


Der Versuch den Alkohol 120 unter veresternden Bedingungen in einer Grewe-Apparatur zu hydrieren, d.h. in Eisessig unter Zusatz von Perchlorsäure mit Pd/BaSO_4 , schlug fehl: Der Ausgangsstoff wurde unverändert wieder isoliert. Ebenso war es nicht möglich das Acyl-Derivat, das aus Verbindung 120 durch Acetylierung mit Acetanhydrid erhalten wurde, in Ethanol mit Pd/BaSO_4 zu hydrieren. Auch ein Zusatz von Diethylamin, der bei schwierigen Hydrogenolysen erfolgen kann ¹¹⁴⁾, brachte kein positives Ergebnis. Da eine Hydrogenolyse nicht möglich war, kam eine Dehydratisierung mit anschließender Hydrierung der Doppelbindung in Frage.



Beide Alkohole **120** und **121ab** ließen sich in guter Ausbeute mit Polyphosphorsäure¹¹⁵⁾ zu den entsprechenden Benzylidenverbindungen **108a** und **b** dehydatisieren, die dann mit Pd/C 5% in Ethanol glatt zu **109a** und **b** hydriert wurden.

Wesentlich einfacher war die Dehydratisierung mit einem Eisessig/konz. Schwefelsäure-Gemisch und anschließende Hydrierung mit Pd/C in einem Eintopfverfahren. Allerdings mußte hierbei unter relativ dratischen Bedingungen dehydatisiert werden. Erst nach einer halben Stunde bei 100°C ließ sich dünn-schicht-chromatographisch die vollständige Bildung der Benzylidenverbindungen **108a** und **b** nachweisen.



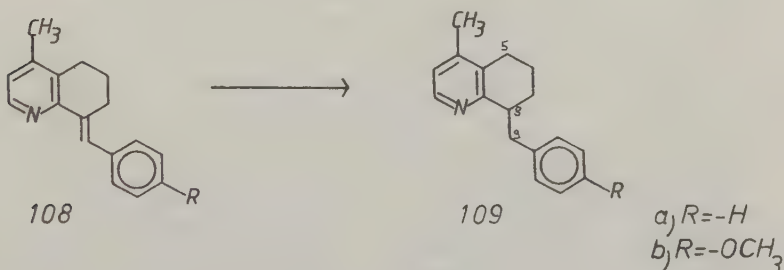
Die Wasserstoffbrückenbindung des sekundären Alkohols zum Ringstickstoff muß demzufolge sehr stark sein. Die schon erwähnte Tatsache, daß sich in $CDCl_3$ kein D_2O -Austausch ergibt, steht dazu im Einklang.

Ergänzend sei noch bemerkt, daß die 1H -NMR-Spektren der Dehydratisierungsprodukte identisch sind mit denen der Benzylidenverbindungen **108ab**, die durch Kondensation mit dem jeweiligen

Aldehyd erhalten wurden. (siehe S.101)

4.2.3 Katalytische Hydrierung der durch Kondensation
in Acetanhydrid erhaltenen Benzyliden-
verbindungen 108ab

Die Hydrierung der Benzylidenverbindungen 108ab mit Palladium/Kohle in Ethanol verlief glatt. Die Ausbeuten lagen bei ungefähr 95%.



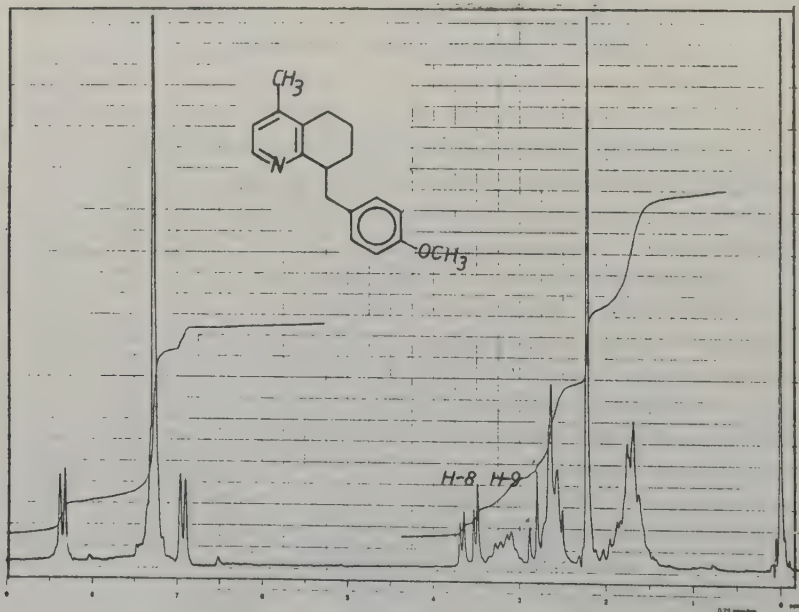
Nur bei Verbindung 108b bereitete deren schlechte Löslichkeit in Ethanol gewisse Schwierigkeiten. Es stellte sich aber heraus, daß dadurch die nachfolgende Hydrierung nicht beeinträchtigt wurde.

Im aromatischen Bereich des ¹H-NMR-Spektrums der Verbindungen 109ab erkennt man deutlich die beiden Dubletts für die Pyridinprotonen, so daß keine Hydrierung des Pyridinaromaten stattgefunden hat.

Im aliphatischen Bereich spalten das Proton an C-8 und die beiden Benzylprotonen in ein ABX-System auf. Dies sieht man deutlich in dem ¹H-NMR-Spektrum von 109a . Da es sich beim Kohlenstoffatom C-8 um ein asymmetrisches Zentrum handelt, verhalten sich die Methylenprotonen wie diastereotope Protonen und das daraus resultierende Quartett eines AB-Systems spaltet zusätzlich mit dem vicinalen Proton H_x an C-8 auf.

Auffallend ist nur, daß ein Proton der Methylengruppe isoliert in tieferem Feld erscheint:

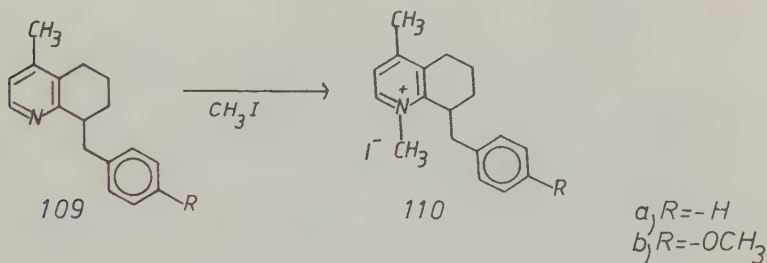
Bei 3.67 -3.47 ppm erkennt man ein Quartett mit einer Kopplungskonstanten von 13 Hz für das AB-System und einer weiteren von 3,5 Hz, was in den Bereich der vicinalen Kopplungen fällt. Das andere Methylenproton befindet sich im Bereich von 2.87-2.50ppm mit einer vicinalen Kopplungskonstanten von 7 Hz. Allerdings wird das Quartett von den Signalen der Protonen am Atom C-5 überdeckt. Bestimmt man die Diederwinkel, so erhält man einen Winkel von 45° für die Konstante von 3,5 Hz und einen Winkel von 120° für diejenige von 7 Hz. Bringt man im Dreidingmodell die Protonen H_a, H_b und H_x in die für die oben genannten Winkel erforderliche Stellung, so sind der Heterocycclus und der Aromat sterisch sehr weit voneinander entfernt.



4.2.4 Darstellung der Methiodide 110ab

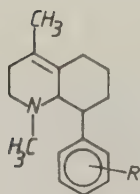
Die Herstellung der Methiodide **110ab** bereitete keine großen Probleme. Dabei wurden sie analog einer Vorschrift von Lodde¹¹⁾ mit Methyljodid umgesetzt. Die über Nacht ausgefallenen Salze werden abgesaugt und mit wenig Aceton nachgewaschen und können so für die anschließende Borhydridreduktion verwendet werden.

Außerdem dienen sie nach dem Umkristallisieren aus Methanol/Ether zur Charakterisierung der Hydrierungsprodukte **109ab**.

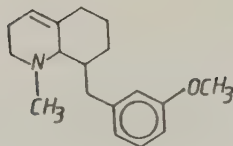


4.2.5 Reduktion der Methiodide 110ab mit Natriumborhydrid

Die Reduktion von quarternierten Tetrahydrochinolinen zu Octahydrochinolinen ist in unserem Arbeitskreis schon mit Erfolg durchgeführt worden. So gelang es Lodde¹¹⁾ auf diese Weise N-Methyl-8-aryl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydrochinoline **15** und Dammert¹¹⁷⁾ 8-(3-Methoxybenzyl)-1-methyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydrochinolin **122** herzustellen.



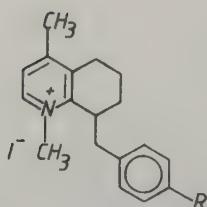
15



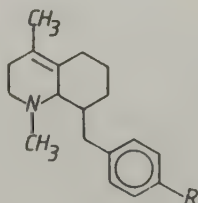
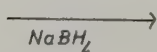
122

Die Reaktionsbedingungen für Reduktionen von Pyridinium-iodiden variieren in der Literatur. An Lösungsmitteln werden hauptsächlich Methanol¹¹⁸⁾, Ethanol¹¹⁹⁾ und Natronlauge (0,5- 1N)¹²⁰⁾ angewandt.

Auch in unserem Arbeitskreis werden davon abgeleitet zwei verschiedene Reduktionsmethoden praktiziert, die beide in dieser Arbeit durchgeführt worden sind und zu unterschiedlichen Ergebnissen, vor allem in Bezug auf die Ausbeuten geführt haben.



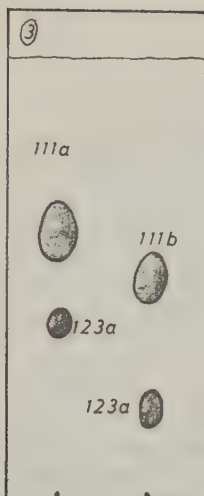
110



111

a) $R = -H$
b) $R = -OCH_3$

- 1) Dammertz¹¹⁷⁾ verwendete zur Reduktion seiner Verbindung 122 mit Natriumborhydrid eine neutrale ethanolisch-wässrige Lösung. Dieses Verfahren brachte bei den hier umgesetzten Verbindungen 110ab die besten Ergebnisse.



Die erhaltenen gelb bis braun gefärbten Öle, von denen *IIIb* nach einiger Zeit fest wurde, wurden säulenchromatographisch gereinigt, da auf der DC noch ein weiteres Produkt, allerdings in geringer Menge, zu erkennen war.

Die ^1H -NMR-Spektren waren gegenüber denen der Ausgangsverbindungen *109ab* stark verändert. Stellvertretend sei hier das von *IIIa* erläutert.

Die beiden Pyridinprotonen im aromatischen Bereich sind verschwunden; es ist nur noch das Singulett des Benzol-aromaten vorhanden. Da im Bereich zwischen 4,5 und 7 ppm kein Signal für ein olefinisches Proton zu finden ist, kann eine 3,4-Lage der Doppelbindung ausgeschlossen werden.

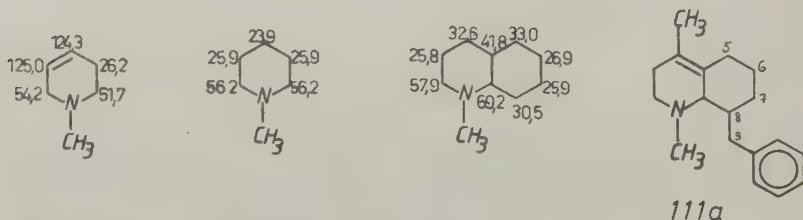
Bei 1.70 ppm befindet sich ein verbreitertes Singulett, für die 4-Methylgruppe. Dieser δ -Wert stimmt gut überein mit dem, den Lodde für seine Verbindung *15* gefunden hat (1.73 ppm). Da die 4-Methylgruppe nicht zum Dublett aufgespalten ist, kann auch eine Enaminstruktur ausgeschlossen werden.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum erkennt man im off-resonance drei Singulett für sp^2 -hybridisierte Kohlenstoffatome. Die Doppelbindung befindet sich also eindeutig in 4,4a-Stellung und ist somit ditertiär.

Die Anzahl der sp^3 -hybridisierten Kohlenstoffe und ihre Multiplizitäten im off-resonance stimmen mit der angenommenen Struktur überein.

Durch die Zuordnung der Signale im aliphatischen Bereich des ^{13}C -NMR-Spektrums sollte eine Konfigurationsbestimmung von *IIIa* möglich sein. Dazu wurden N-Methyldeca-

hydrochinoline als Vergleichssubstanzen gewählt, über die ausführliche spektroskopische Untersuchungen von F.W. Vierhapper und Ernest L. Eliel vorliegen.¹²¹⁾ Ein solcher Vergleich ist durchaus gerechtfertigt, da sich die chemischen Verschiebungen im ¹³C-NMR-Spektrum einer cyclischen Verbindung durch die Einführung einer Doppelbindung meist nur im Sinne eines "endocyclischen Homoallyleffektes"¹²²⁾ verändern und somit gut abgeschätzt werden können.



Außerdem wurde zur Berechnung der δ -Werte noch die Methode von H. Beierbeck, J.K. Saunders und I.W. ApSimon¹⁵⁾ herangezogen, nach der die Verschiebungen für derartige Ringsysteme semiempirisch ermittelt werden können.

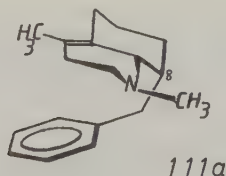
Der Vergleich der gefundenen δ -Werte mit den berechneten ergab folgendes:

Der für C-2 gefundene Wert von 52.12 ppm schließt eine cis-Verknüpfung des Octahydrochinolins *111a*, d.h. eine axiale Substitution am C-8a, aus, da hierfür ein um etwa 8 ppm niedrigerer Wert zu erwarten wäre, Der Heterocyclus besitzt also eine quasi-trans-Konfiguration.

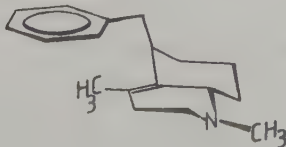
Die Frage, ob die Benzylgruppe axial-oder equatorial-ständig ist, läßt sich genau beantworten. Wichtig hierfür ist der Wert von C-6. Bei axialer Substitution in γ -Stellung sollte C-6 ungefähr einen Wert von 20 ppm besitzen, während eine equatoriale γ -Substitution eine Entschirmung von ungefähr 5 ppm bringt. Der gemessene Wert von 20.7 ppm entspricht eindeutig einer γ -axialen C-Substitution in C-8.

Einen weiteren Beweis für die angenommene Konfiguration stellt auch der Wert für die N-Methylgruppe dar.

Im 8 α ,N-Dimethyl-trans-decahydrochinolin ($\hat{=}$ 8-Methylgruppe equatorial) fand Eliel für die N-Methylgruppe eine chemische Verschiebung von 33 ppm, was für ihre axiale Orientierung sprach. Der Wert im 8 β ,N-Dimethyl-trans-decahydrochinolin betrug dagegen 42.3 ppm. Die N-Methylgruppe befindet sich hierbei in der bevorzugten equatorialen Lage. Eine periplanare oder synaxiale Ausrichtung der N-Methylgruppe mit einem 8-Substituenten tritt aus sterischen Gründen nicht auf. Mit einem Quartett bei 42.3 ppm für die N-Methylgruppe besitzt also das Reduktionsprodukt **111a** einen axialständigen 8-Benzylrest und eine equatorialständige Methylgruppe am Heteroatom.



Eine ähnliche Konfiguration hatte auch Friesinger¹²⁾ für seine 5-Benzyl-1,4-dimethyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydrochinoline **16** gefunden.



C-Atom	Aufspaltung im off-resonance	Berechnete δ -Werte (ppm)		
		δ -equatorial N-CH ₃ axial	δ axial N-CH ₃ equat.	gefundene δ -Werte (ppm)
2	t	50,65	53,35	52,13
3	t	29,78	34,59	32,19
5	t	28,54	28,54	28,6
6	t	23,6(25,7)	19,03(20,18)	20,71
7	t	29,23	26,53	26,77
8	d	38,4(43)	36,0(38,5)	39,70
8a	d	69,65	71,5	68,42
9	t	27,69	27,69(28,9)	31,6
N-CH ₃	q	(33,3)	(42,3)	43,30

Anmerkungen zur Tabelle:

- Werte ohne Klammer sind nach Literatur¹⁵⁾ ermittelt worden
- Werte in Klammern sind nach Literatur¹²²⁾ berechnet und mit den jeweiligen Inkrementen für axiale oder equatoriale Substitution an Cyclohexanen¹²³⁾ ergänzt.

Die Borhydridreduktion beider Methiodide **110ab** zeigte auf dem Dünnschichtchromatogramm neben dem deutlichen Fleck für die gewünschten Hauptprodukte **111ab** auch einen kleineren Punkt für ein Nebenprodukt. (siehe DG S. 113)

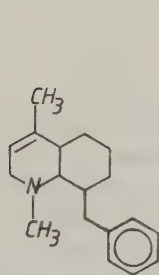
Eine genauere Untersuchung der über SC isolierten Nebenprodukte **123ab** ergab folgendes:

- Das Massenspektrum zeigte jeweils den für ein Octa-hydroderivat erforderlichen Massenpeak
- Die IR-Spektren waren denjenigen von **111ab** sehr ähnlich.
- Das ¹H-NMR-Spektrum war unterschiedlich.

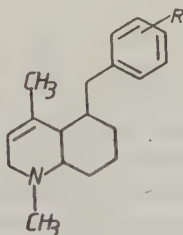
Bei etwa 5.36 ppm erscheint jeweils ein breites Signal für ein olefinisches Proton. Die 4-Methylgruppe ergibt bei 1.76 ppm ein verbreitertes Singulett. Damit mußte sich die Doppelbindung eindeutig in Δ^3 -Lage befinden.

Die Nebenprodukte **123ab** fielen nur in einer Ausbeute von 5-6 % an.

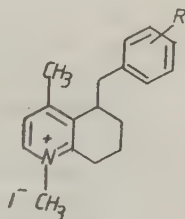
Auch Friesinger¹²⁾ hatte bei der Borhydridreduktion seiner 5-Benzyl-1,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolinium-iodide **124** Octahydrochinoline mit 3,4-Lage der Doppelbindung (**125**) neben den hauptsächlich anfallenden Δ^4 -Olefinen **16** erhalten.



123a



125



124

2) Lodde benutzte zur Borhydridreduktion als Lösungsmittel ein Ethanol-Wasser-Gemisch (1:1), das Natriumhydroxid in einmolarer Konzentration enthielt und erzielte damit gute Ergebnisse.

Bei der Reduktion von **110a** nach dieser Vorschrift machte ich bei der Aufarbeitung eine ungewöhnliche Beobachtung:

Als nach beendeter Reduktion der Ansatz hydrolysiert und das Ethanol so weit wie möglich im Vakuum entfernt worden war, entstand im Reaktionsgefäß ein kristalliner Niederschlag, der sich trotz nachfolgender saurer und alkalischer Extraktion weder in der wäßrigen noch in der organischen Phase auflöste. Der kristalline Feststoff wurde deshalb abgetrennt (Ausbeute 29 %) und einer näheren Untersuchung unterzogen. Dabei ergaben sich folgende analytischen und spektroskopischen Daten:

- Die Verbindung war nicht anorganischer Natur, sondern besaß einen Schmelzpunkt von 214°C und ließ sich

aus Ethanol umkristallisieren.

- Nach einem Aufschluß nach Lassaigne konnte Iodid mit Chloramin-T nachgewiesen werden.
- Der Molekülpeak erschien bei 255, was dem Molekulargewicht eines Octahydrochinolins *IIIa* entsprach. Die Fragmentierung glich sehr stark dem Massenspektrum von *IIIa*.
- Das IR-Spektrum ähnelte stark dem von *IIIa*.
- Das ^1H -NMR-Spektrum in CDCl_3 war praktisch identisch mit dem Reduktionsprodukt *IIIa*, mit dem einen Unterschied, daß alle aliphatischen Signale etwas ins tiefere Feld verschoben waren. Am stärksten war das Signal der N-Methylgruppe verändert. Es spaltete jetzt in ein Dublett auf und befand sich bei 3.02 ppm im Gegensatz zur Reduktionsverbindung *IIIa*, die für N-Methyl ein Singulett bei 2.35 ppm aufwies. Diese Tatsache sprach ebenfalls dafür, daß es sich um ein Salz handelte.
- Die Anzahl der im ^{13}C -NMR-Spektrum ausgewiesenen Signale für sp^2 - und sp^3 -hybridisierte Kohlenstoffatome entsprach der Anzahl, die für ein Reduktionsprodukt *IIIa* notwendig waren.

Alle genannten Daten deuteten darauf hin, daß es sich bei dem angefallenen Feststoff um das gewünschte Reduktionsprodukt *IIIa*, allerdings in Form eines Salzes, handeln mußte. Der letzte Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme ließ sich wie folgt erbringen:

Die Substanz wurde in heißem Wasser gelöst und mit verdünnter Silbernitratlösung vorhandenes Iodid ausgefällt. Nach dem Abfiltrieren des Niederschlages wurde alkalisiert und mit Chloroform extrahiert. Man erhielt ein bräunliches Öl, dessen spektroskopischen Daten sowohl im ^1H -NMR- als auch im ^{13}C -NMR-Spektrum mit denen der Verbindung *IIIa* vollkommen übereinstimmten.

Eine Erklärung für das Auftreten dieses "Nebenproduktes", das nur bei der Reduktion der Benzylverbindung *IIIa* im Alkalischen auftrat, kann allerdings nicht gegeben werden.

Die Ausbeuten bei dem 2. angewandten Verfahren zur Borhydridreduktion der Verbindungen *110ab* waren im Vergleich zu dem 1. Verfahren geringer. (siehe folgende Tabelle)

Verbindung	Ausbeute in %	
	alkalisches Milieu	neutrales Milieu
<i>111a</i>	67 %	81 %
<i>111b</i>	58 %	91 %

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Borhydridreduktion in neutralem Milieu in sehr guter Ausbeute zu den Verbindungen *111a* und *111b* führte. Außerdem verläuft sie stereoselektiv, d.h. es entsteht nur ein Reduktionsprodukt, das eine quasi-trans-Konfiguration mit einem axialständigen Benzylrest besitzt. Die noch in geringer Menge auftretenden Nebenprodukte *123ab*, mit einer Δ^3 -Lage der Doppelbindung, können gut mittels Säulenchromatographie abgetrennt werden.

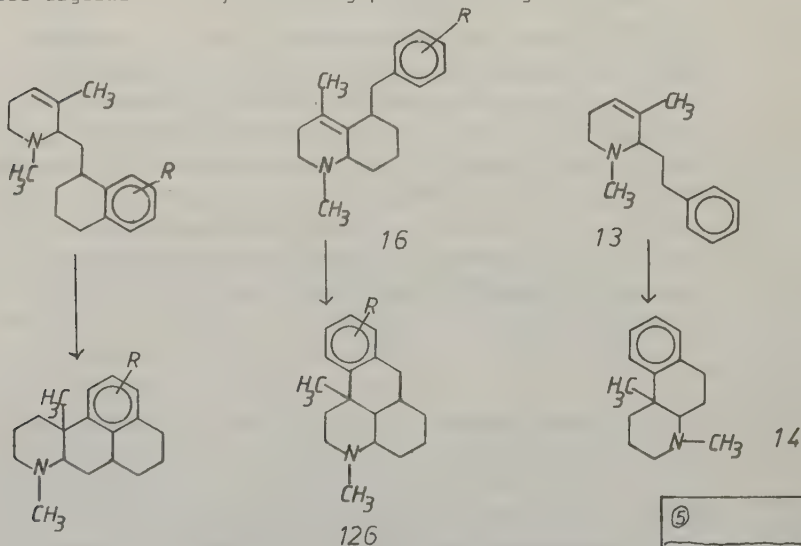
4.3 Cyclisierungen

4.3.1 Cyclisierungsversuch von 8-Benzyl-1,4-dimethyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydrochinolin *111a* mit Bromwasserstoffsäure

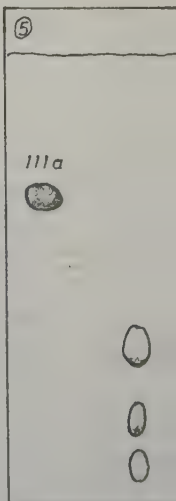
Prinzipiell handelt es sich bei der Cyclisierung der obengenannten Verbindung *111a* um eine intramolekulare Friedel-Crafts-Alkylierung von Olefinen. Nach Sykes¹²⁴⁾ erfordert eine solche Reaktion starke Protonensäuren, die durch Protonierung des Olefins ein elektrophiles Zentrum erzeugen, das dann vom aromatischen System nukleophil angegriffen werden kann. Dieser Reaktions-

typ wird in unserem Arbeitskreis sehr häufig angewandt, so daß schon genügend Erfahrungen über die nötigen Reaktionsbedingungen vorlagen. Dabei haben sich zwei Cyclisierungsmittel, nämlich Bromwasserstoffsäure und Phosphorsäure/Bortrifluorid als gut geeignet erwiesen.

So verwendeten zum Beispiel Bauer¹²⁵⁾, Friesinger¹²⁾ und Schwaetzer¹⁰⁾ erfolgreich Bromwasserstoffsäure um ähnliche Olefine zu cyclisieren. Sie erhielten dabei die abgebildeten Cyclisierungsprodukte in guter Ausbeute.



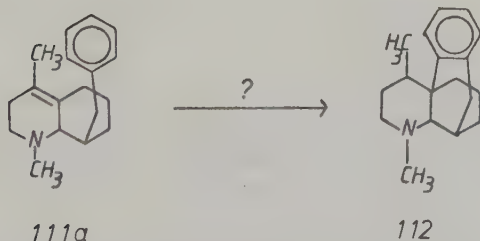
Es sollte deshalb eine Cyclisierung des Octahydrochinolins 111a in Bromwasserstoffsäure durch 18 stündiges Erhitzen auf 130°C versucht werden. Nach Aufarbeitung des Reaktionsgemisches zeigte sich jedoch im Dünnschichtchromatogramm, daß mindestens 3 Substanzen entstanden waren. Es schien deshalb wenig aussichtsreich, das Gemisch näher zu untersuchen. Die Cyclisierungsversuche mit Bromwasserstoffsäure wurde daher abgebrochen.



4.3.2 Cyclisierungen mit Phosphorsäure/Bortrifluorid

Durch die Verwendung der Lewis-Säure Bortrifluorid als Katalysator sollte nach Olah¹²⁶⁾ die Bildung von Nebenprodukten zurückgedrängt werden. Nach seinen Angaben ist ein Bortrifluorid-Komplex mit 100 %iger Phosphorsäure am aktivsten. Diese Mischung läßt sich leicht durch Einleiten von Bortrifluorid in 100 %iger Phosphorsäure, die man aus einer 80 %igen durch Zusatz der berechneten Gewichtsmenge an Phosphorpentoxid erhält, unter Eiskühlung herstellen.¹²⁷⁾ Dammertz¹¹⁷⁾ und Lodde führten in dieser Mischung erfolgreiche Cyclisierungen durch. Beide hatten diese Methode gewählt, nachdem sie Bromwasserstoffsäure aufgrund der vielen Nebenprodukte, die sie auf dem Dünnschichtchromatogramm erhalten hatten, als nicht geeignet erkannt hatten.

Die chromatographische Überprüfung der Cyclisierung mit Phosphorsäure/Bortrifluorid von 112 ergab tatsächlich nur ein Hauptprodukt mit geringerem R_f-Wert als das Ausgangsolefin 111a .



Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt ich ein braunes Öl in 83 %iger Ausbeute, das ich noch zusätzlich säulenchromatographisch reinigte. Die analytische und spektroskopische Untersuchung ergab folgendes:

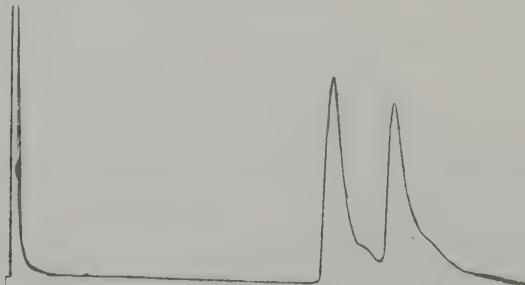
- Das Massenspektrum wies den erforderlichen Molekülpeak für ein Cyclisierungsprodukt auf.
- Die Analyse des Methiodid-Derivates stimmte mit den berechneten Werten überein.
- Im ^1H -NMR-Spektrum hatte sich das Signal im aromatischen Bereich in seiner Aufspaltung gegenüber der Vorstufe *IIIa* verändert. Das Integrationsverhältnis der aromatischen Protonen zu den aliphatischen sprach für eine erfolgte Cyclisierung.

Das verbreiterte Singulett für die C-Methylgruppe ist verschwunden. Im aliphatischen Bereich sind dafür mindestens zwei Dubletts mit unterschiedlicher Kopplungskonstante für die Methylgruppe zu erkennen. (siehe Spektrum S. 124)

Dies spricht dafür, daß bei der Cyclisierung Isomere entstanden sind, obwohl die Substanz dünnschichtchromatographisch einheitlich erschien.

Es können vier isomere Grundstrukturen formuliert werden. Die C-Methylgruppe kann sich sowohl in einer equatorialen als auch in einer axialen Stellung an einem cis- oder trans-verknüpften Ringsystem befinden.

- Die gaschromatographische Untersuchung des Öls bestätigte diese Annahme. Es ergaben sich zwei ungefähr gleich große Peaks, die jeweils im unteren Teil eine kleine Schulter besaßen.

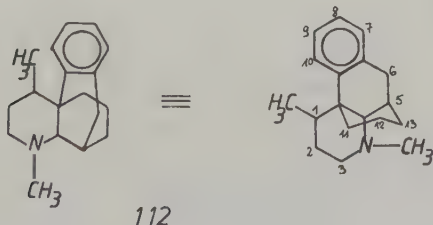


- Ein ^{13}C -NMR-Spektrum bewies einerseits durch die Anzahl der Singulettts im aromatischen Bereich, daß eine Cyclisierung erfolgt war, und zeigte andererseits durch die Gesamtanzahl der Linien, daß es sich um ein Isomerengemisch handelte.

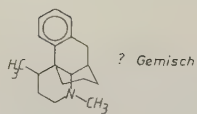
Aufgrund der Befunde im ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektrum sowie der gaschromatographischen Untersuchung waren bei der Cyclisierung mindestens zwei, wahrscheinlich aber sogar vier, Isomere entstanden.

Um genauere Aussagen über die einzelnen Cyclisierungsprodukte machen zu können, wurde das Isomerengemisch gaschromatographisch getrennt. Eine präparative Auftrennung war aufgrund der unterschiedlichen Retentionszeiten möglich. Die beiden Fraktionen ($\sim 50\text{mg}$), die den Hauptpeaks des Chromatogramms entsprachen, wurden spektroskopisch untersucht. Ihre ^1H -NMR-Spektren sind auf der folgenden Seite abgebildet.

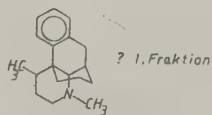
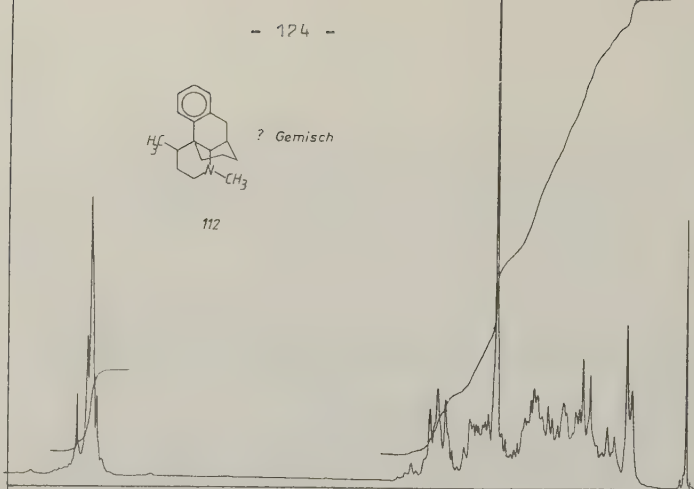
Bei der ersten Fraktion ($\hat{=}$ 1. Peak des GC) handelt es sich eindeutig um ein Cyclisierungsprodukt:



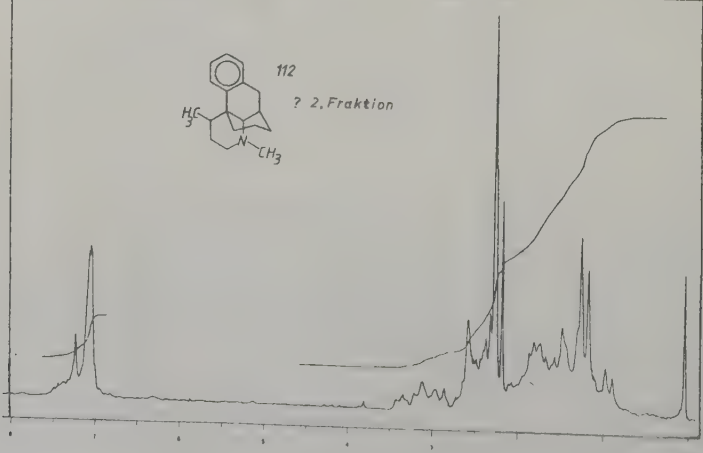
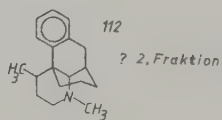
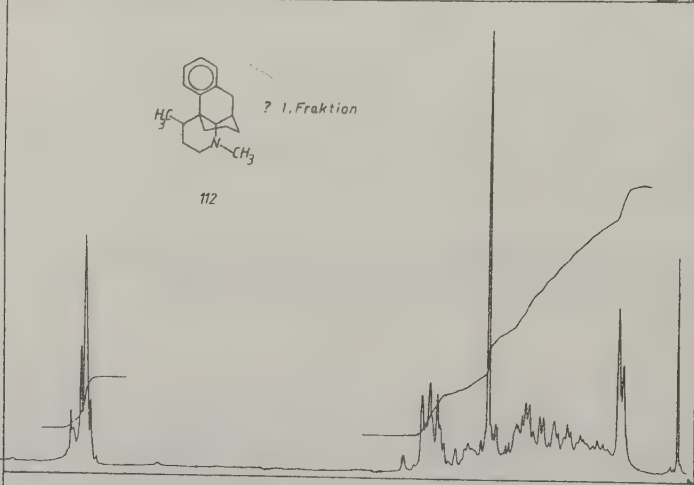
Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt anstatt des verbreiterten Singulettts der 4-Methylgruppe des Ausgangssolefins *IIIa* ein Dublett bei 0.66 ppm mit einer Kopplungskonstanten von 4 Hz. Die Methylgruppe befindet sich aufgrund dieser Aufspaltung an einem sekundären Kohlenstoffatom. Die



112



112



intramolekulare Aromatenalkylierung müßte demnach an der gewünschten Position C-10b erfolgt sein. Das ^{13}C -NMR-Spektrum zeigt, daß die Substanz sauber von den anderen Isomeren abgetrennt werden konnte. Die Anzahl an sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffatomen beträgt genau sechs. Im off-resonance spalten vier dieser Signale in ein Dublett und zwei in ein Singulett auf. Eine Doppelbindung ist aufgrund dieser Signalanzahl nicht mehr vorhanden. Außerdem muß eine Cyclisierung eingetreten sein, da zwei quartäre C-Atome im aromatischen Bereich vorhanden sind. Im aliphatischen Bereich erhält man genau zwölf Signale, wobei sich die Aufspaltungen im off-resonance für nicht alle Signale genau bestimmen lassen, da sich manche überdecken und die Auflösung des Spektrums nicht optimal ist.

Um die chemische Verschiebung des quartären Brückenkopfatoms C-10b genau festzustellen, wurde zusätzlich ein low-power-noise-Spektrum angefertigt, in dem quartäre C-Atome als Singuletts klar zu erkennen sind. Alle anderen Signale verschwinden im Rauschen. Dieses Spektrum zeigte aber nur zwei Singuletts für die C-Atome C-6a und C-10a im aromatischen Bereich. Ein Singulett für das Brückenkopfatom C-10b, das sich im aliphatischen Bereich befinden müßte, war nicht vorhanden. Das Fehlen dieses Signals stellt die angenommene Struktur des Cyclisierungsproduktes in Frage. Demnach hätte eine Cyclisierung nicht im gewünschten Sinne stattgefunden.

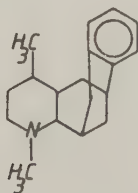
Ein weiterer Widerspruch ergibt sich bei der Zuordnung der berechneten δ -Werte zu den gemessenen. Die chemische Verschiebung der aliphatischen Kohlenstoffatome für die Morphinan- bzw. Isomorphinanstruktur wurden nach Literatur¹⁵⁾ berechnet. Die Berechnungen berücksichtigen dabei auch eine axiale bzw. equatoriale Stellung der 1-Methylgruppe. Dabei ergibt sich, daß die Methylgruppe bei dem isolierten Isomeren, egal ob es sich um eine cis- oder trans-Konfiguration des Heterocyclus handelt, equatorial steht.

Eine axiale Methylgruppe würde aufgrund des γ -axialen Effekts den δ -Wert des Kohlenstoffatoms C-3 um etwa 5 ppm ins höhere Feld verschieben (51.93 ppm), wobei dieser Effekt unabhängig von der Konfiguration des Ringsystems ist. Da das C-Atom 3 im ^{13}C -NMR-Spektrum eindeutig zugeordnet werden kann, stimmt die gemessene chemische Verschiebung von 57.64 ppm gut mit dem berechneten Wert für eine equatoriale Methylgruppe (56.49 ppm) überein.

Ein Vergleich der anderen berechneten Daten mit den gemessenen zeigt, daß sich jeweils eine mehr oder weniger gute Übereinstimmung mit beiden berechneten isomeren Strukturen ergibt. Nur für das Kohlenstoffatom C-12, das aufgrund einer zweifachen γ -diaxialen Substitution, die sowohl bei der cis- als auch bei der trans-Form gegeben ist, einen sehr niedrigen Wert (maximal 18 ppm) besitzen müßte, läßt sich kein geeignetes Signal im ^{13}C -NMR-Spektrum zuordnen. Das einzige Signal in diesem Bereich bei 18,99 ppm ist der 1-Methylgruppe vorbehalten. Das nächste Signal bei 27,84 ppm ist aber für C-12 einer cis- oder trans-Cyclisierungsstruktur //2 zu stark tieffeldverschoben.

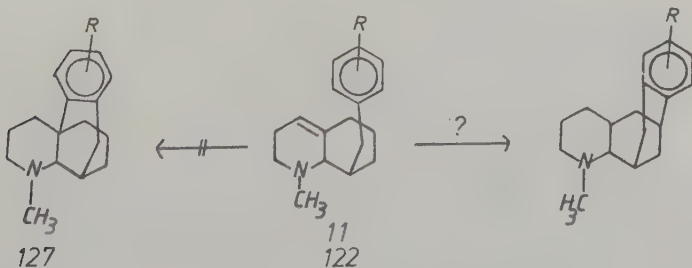
Die Struktur des über GC abgetrennten Cyclisierungsproduktes kann also aufgrund der spektroskopischen Untersuchung nicht eindeutig als geklärt angesehen werden. Daß aber eine Cyclisierung stattgefunden hat, ist durch das Integrationsverhältnis im ^1H -NMR-Spektrum und durch das Auftreten zweier Singulets im aromatischen Bereich des ^{13}C -NMR-off-resonance-Spektrums eindeutig bewiesen. Ob aber der Ringschluß in die gewünschte 10b-Position erfolgt ist, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, während eine Cyclisierung zum C-1 wegen des Dubletts für die 1-Methylgruppe im ^1H -NMR-Spektrum ausgeschlossen werden kann.

Eine bessere Übereinstimmung der berechneten mit den gemessenen δ -Werten und dem low-power-noise-Spektrum könnte durch ein Cyclisierungsprodukt mit folgender Struktur gegeben sein:



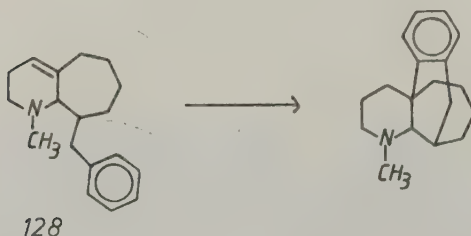
132

Das Auftreten solcher Cyclisierungsprodukte ist schon früher in unserem Arbeitskreis diskutiert worden. Kothari⁹⁾ und Dammertz¹¹⁷⁾ konnten bei der intramolekularen Aromatenalkylierung ihrer Borhydridreduktionsprodukte 11, 122 mit Phosphorsäure/Bortrifluorid zwar jeweils ein Cyclisierungsprodukt isolieren, dessen analytische und spektroskopische Daten aber mit der gewünschten Struktur 127 nicht in Einklang zu bringen waren.



Sie erklärten sich den abnormen Reaktionsverlauf damit, daß die monotertiäre Doppelbindung ihrer Ausgangsolefine unter den verwendeten Reaktionsbedingungen stark zu Isomerisierungen neigt. Solche Doppelbindungswanderungen oder Isomerisierungen des intermediär bei der Friedel-Crafts-Reaktion entstehenden Carbeniumions sind nur dann wahrscheinlich, wenn die Absättigung eines tertiären Carbeniumions aufgrund sterischer Faktoren nicht sofort möglich ist.

Dagegen konnte Dammertz eine Cyclisierung im gewünschten Sinne bei seinem Siebenring-Derivat **128** durchführen.

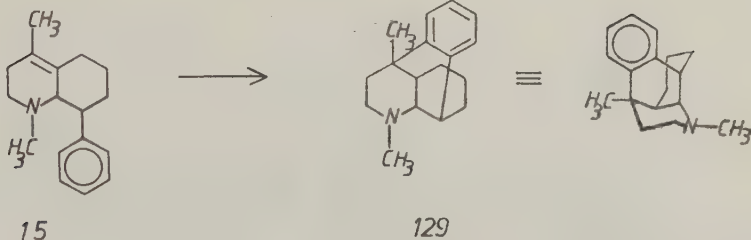


Für die erfolgreiche Cyclisierung in die angestrebte Position war seiner Ansicht nach die Aufweitung des Cyclohexanringes zum siebengliedrigen Carbocyclus verantwortlich. Durch diesen Siebenring wird die konformative Beweglichkeit des Heterocyclus erhöht und eine intramolekulare Aromatenalkylierung nach der Regel von Markovnikov ermöglicht. Auch die erfolgreiche Cyclisierung in die 3-Position zum Stickstoff, die Schwaetzer¹⁰⁾ mit ihren Tetrahydropyridin-Derivaten

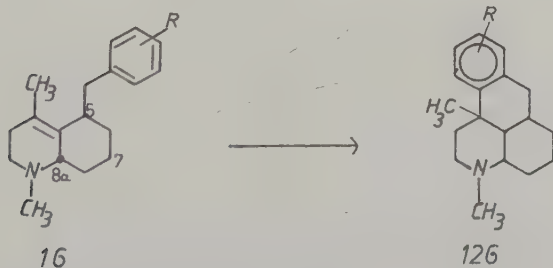
13 erreichen konnte, wurde möglicherweise durch konformative Beweglichkeit begünstigt. (siehe dazu S. 11)

Isomerisierungen des Carbeniumions können auch durch die Einführung einer zusätzlichen Methylgruppe an die Doppelbindung verhindert werden, wie erfolgreiche Cyclisierungsversuche von Lodde¹¹⁾ beweisen. Lodde cyclisierte mit Phosphorsäure/Bortrifluorid **15** zu

2,5-Dimethyl-8,9-propano-6,7-benzomorphan 129 .



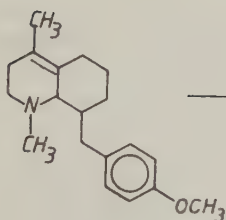
Seine Borhydridreduktionsprodukte besitzen eine ditertiäre Doppelbindung, wie sie auch bei den Cyclisierungsvorstufen zu Benzomorphan- bzw. Morphinan-derivaten vorliegt. Eine solche ditertiäre Lage verringert die Tendenz zur Doppelbindungswanderung und ermöglicht eine Friedel-Crafts-Alkylierung. Auch Friesinger¹²⁾ in unserem Arbeitskreis konnte diesem Prinzip folgend seine Borhydridreduktionsprodukte 16 mit Bromwasserstoffsäure zu Dibenz[f,i,j]-isochinolin-Derivaten cyclisieren.



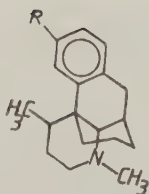
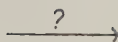
Sowohl Lodde als auch Friesinger cyclisierten jeweils zum tertiären Kohlenstoffatom C-4, während in der vorliegenden Arbeit eine Cyclisierung zum Brückenkopfatom C-10b in 3-Position zum Stickstoff erfolgen sollte. Bei der Friedel-Crafts-Alkylierung der Verbindung *III* in die 4-Stellung würde ein Siebenring entstehen, der sich aufgrund der vorliegenden Molekülstruktur (Dreidingmodell) nicht ausbilden kann. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse scheint demnach eine Cyclisierung zu einem Brückenkopfatom, auch wenn eine ditertiäre Doppelbindung im Ausgangsolefin vorliegt, sehr problematisch. Vielleicht spielen hier sterische Faktoren bei der Bildung der σ -Komplexe eine große Rolle. Auf jeden Fall entsteht bei der Cyclisierung des Octahydrochinolins *IIa* nicht wie im Regelfall nur ein Stereoisomeres, sondern es treten vier Isomere auf, die sich dünnschichtchromatographisch nicht unterscheiden, dafür aber im GC und im ^{13}C -NMR-Spektrum erkennbar sind.

Eines der Isomeren kann, wie gezeigt, mittels präparativer Gaschromatographie sauber abgetrennt und näher untersucht werden. Die zweite Fraktion, die bei der Trennung erhalten wurde, bestand immer noch aus zwei Produkten mit unterschiedlicher Konzentration, worauf die beiden Dubletts im ^1H -NMR-Spektrum schon hindeuteten (siehe S.124). Dies zeigte sich auch im ^{13}C -NMR-Spektrum, das die doppelte Anzahl an Kohlenstoffatomen enthielt. Eine Verunreinigung durch das Produkt der 1. Fraktion war auszuschließen, da die δ -Werte nicht übereinstimmten. Eine nähere Identifizierung dieser 2- Fraktion erfolgte nicht.

Bei der Cyclisierung des p-Methoxyderivates *IIb* waren hauptsächlich zwei Produkte entstanden, die aufgrund ihres unterschiedlichen Rf-Wertes säulenchromatographisch abgetrennt wurden.

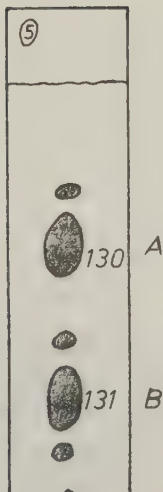


111b



130 R=-OCH₃

131 R=-OH



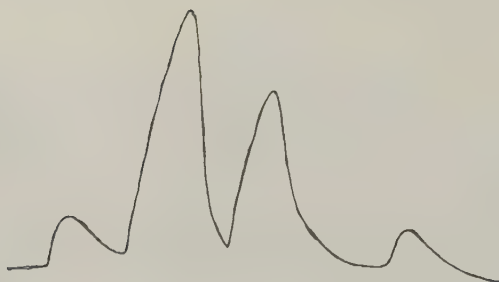
Dabei entsprach das Produkt A der Cyclisierungsfraktion mit nicht gespaltenen Ethergruppe. Die Fraktion B entsprach dem Phenolderivat 131, da unter den Cyclisierungsbedingungen der Ether teilweise gespalten wird.

Im ¹H-NMR-Spektrum verringerte sich deshalb die Integration im aliphatischen Bereich nach D₂O-Austausch um ein Proton.

Beide Cyclisierungsprodukte entstehen bei der Reaktion etwa zu gleichen Teilen, wie die annähernd gleiche Intensität der DC-Flecke zeigte.

Die ¹H-NMR-Spektren der beiden Fraktionen ähnelten stark denen des Cyclisierungsgemisches 112. (siehe Spektrenanhang S.245)

Es sind ebenfalls mehrere Dubletts im aliphatischen Bereich zu erkennen. Auch zeigte die gaschromatographische Untersuchung der Fraktion A ein ähnliches Chromatogramm.



Daraus folgt, daß sowohl bei dem Cyclisierungsgemisch 130 als auch bei 131 wieder je vier Isomere entstanden sind. Eine gaschromatographische Auftrennung und eine anschließende spektroskopische Identifizierung steht allerdings noch aus.

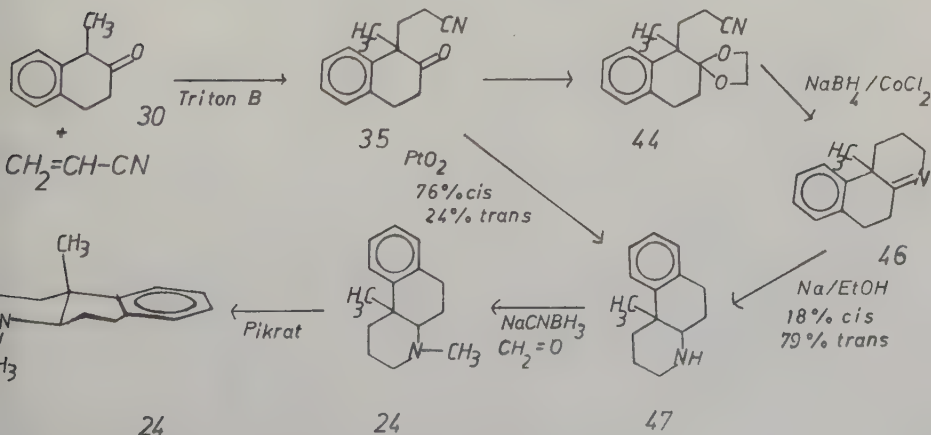
5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit enthält Synthesen und Konfigurationszuordnungen stereomerer Octahydrobenzo[f]chinoline und -isochinoline sowie Versuche zur Darstellung von 8-Aza-des-N-Morphinan.

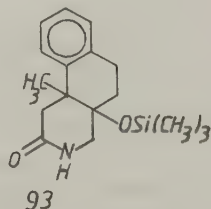
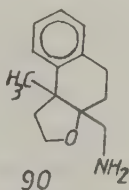
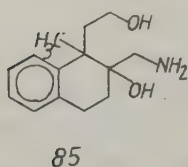
Im einzelnen wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Ia) Das literaturbekannte, aus dem Tetrahydropyridin-Derivat **21** durch intramolekulare Cyclisierung dargestellte Octahydrobenzo[f]chinolin **14** besitzt aufgrund NMR-spektroskopischer Untersuchungen cis-Konfiguration. Die Ausbeuten zu **14** führender Umsetzungen (**17** → **18**) konnten durch Verwendung Lithium-organischer Verbindungen gesteigert werden. (Syntheseplan S. 9)

Ib) Schlüsselverbindung für die Synthese des trans-Isomers **24** ist das aus **44** leicht erhältliche Hexahydrobenzo[f]chinolin **46**, das mit Natrium/Ethanol quantitativ zum 1:4 -cis/trans-Isomergemisch **47** reduziert werden kann. Die direkte katalytische Reduktion von **35** zu **47** gibt mit 76 % cis- und 24 % trans- **47** das umgekehrte Isomerenverhältnis. Nach N-Methylierung von **47** zu **24** gelingt die Abtrennung von **24** über das Pikrat. Die eindeutige Zuordnung von **24** erfolgt NMR-spektroskopisch (^1H -, ^{13}C -).



II) Die Synthese des zu **24** N-regioisomeren trans-Octa-hydroisochinolins gelingt mit dem Lacton **94** als Vorstufe, das seinerseits aus dem bisher nicht bekannten Trimethylsilylcyanhydrin **84** leicht zugänglich ist. Die katalytische Hydrierung von **94** mit Pt/Eisessig gibt neben dem Lacton **96** das gewünschte Lactam **95**. Die direkte Hydrierung von **84** führt nur mit geringer Ausbeute zu dem Lactam **93**. Die Dehydratisierung des Amino-1,4-dialkohols **85**, der durch Reduktion von **84** mit Lithiumalanat erhalten worden ist, ergibt erwartungsgemäß nur das Naphtho[2,1-b]furan **90**.

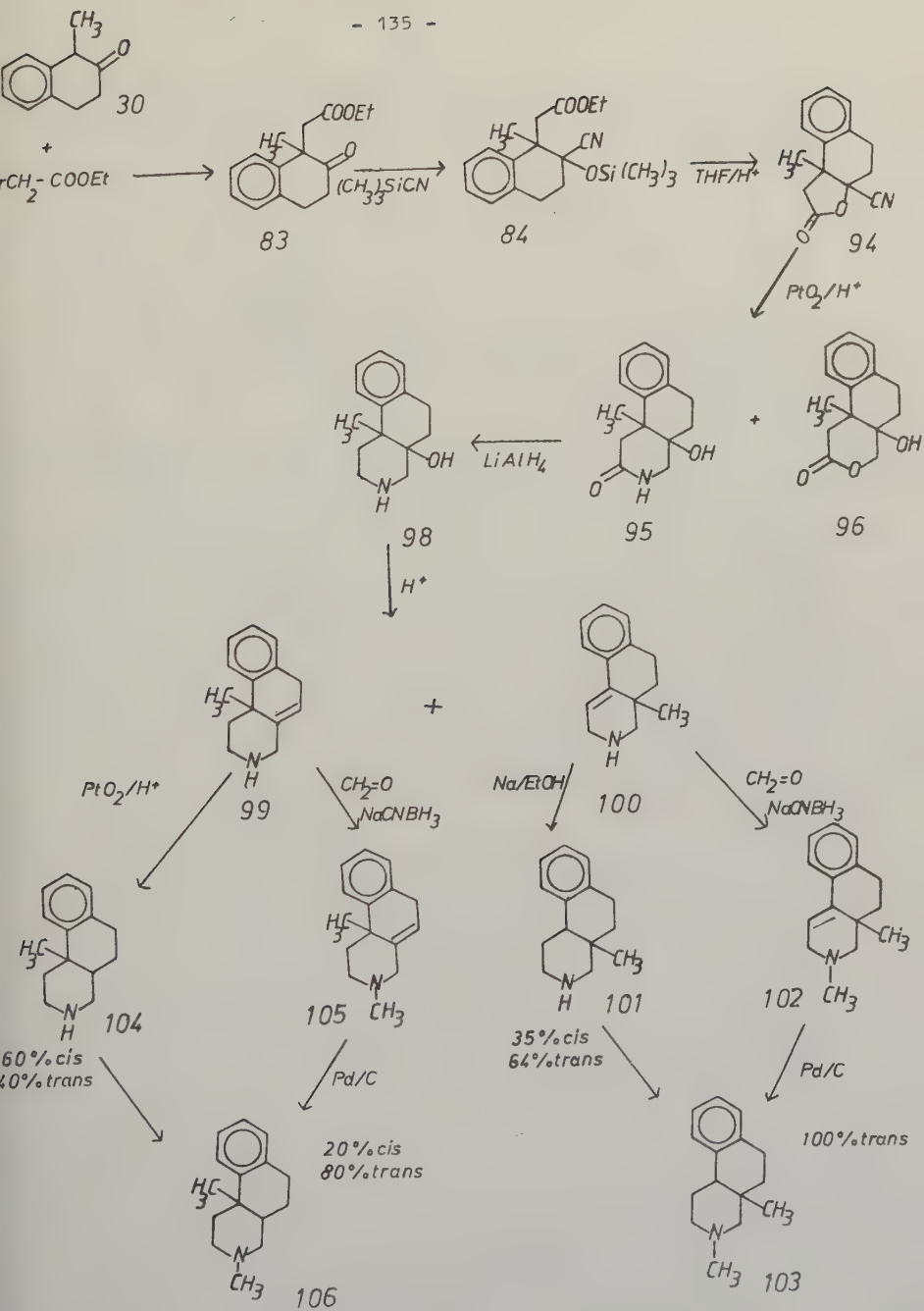


Das Lactam **95** wird mit Lithiumalanat quantitativ zur sekundären Base **98** reduziert. Diese reagiert mit konz. Schwefelsäure/Eisessig zu einem SC-trennbaren 1:1-Gemisch aus Dehydratisierungs- und isomeren Wagner-Meerwein-Umlagerungsprodukt **99** bzw. **100**.

Mit Phosphorsäure ist die Dehydratisierung selektiv zu **100** steuerbar. Nach N-Methylierung von **99** zu **105** führt dessen katalytische Hydrierung mit Palladium/Kohle bei 80°C zum 1:4 -cis/trans-Isomeren-gemisch **106**, aus dem die Zielverbindung, trans-**106**, SC abtrennbar ist.

Wird **99** vor der N-Methylierung mit Platinoxid/Eisessig hydriert, resultiert ein bezüglich des trans-Isomeren **106** ungünstigeres 3:2 -cis/trans-Gemisch **104**.

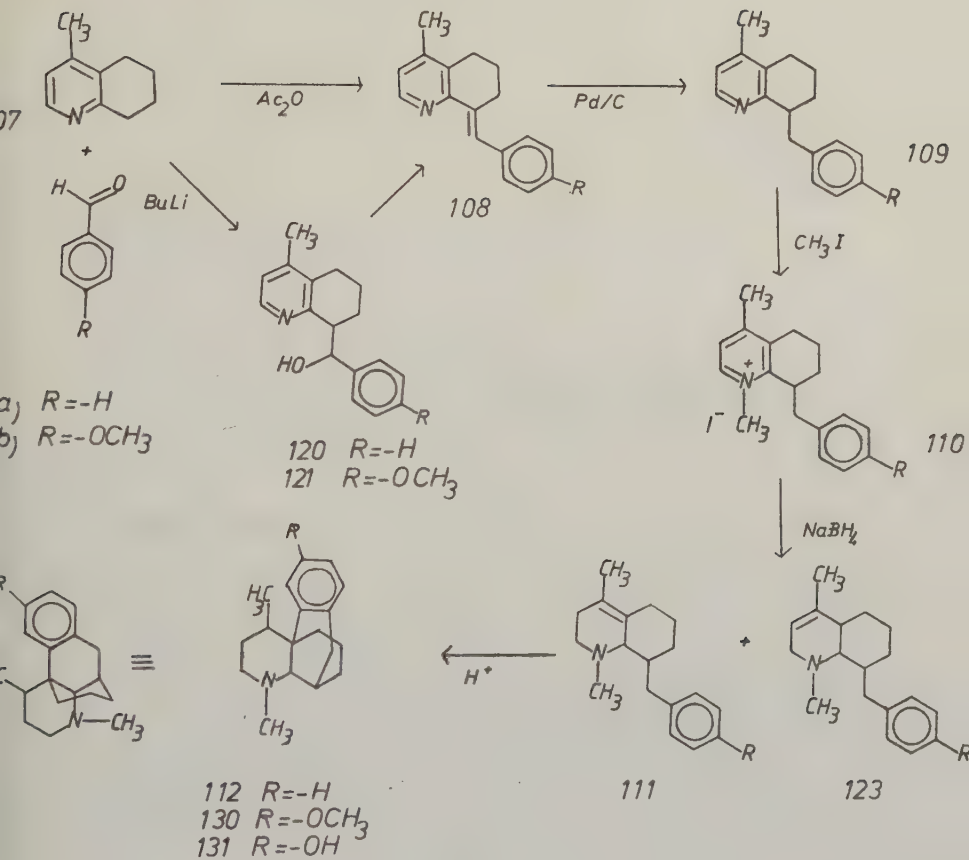
Analog ist das Umlagerungsprodukt **100** nach N-Methylierung zu **102** mit Palladium/Kohle stereoselektiv zur trans-Verbindung **103** hydrierbar, während bei Reduktion



von **100** mit Natrium/Ethanol 35 % cis- und 65 % trans-Isomer **101** resultieren, die anschließend zu **103** N-alkylierbar sind.

Andere Synthesemöglichkeiten für **106**, ausgehend von B-Methylzimsäureverbindungen, die zum Teil durch verbesserte Synthesemethoden dargestellt wurden, B-Phenyl-B-ketoestern oder 1-Methyl-2-tetralonderivaten, an denen C₁-Verlängerungen u.a. mit Tosylmethylisocyanat und Methoxymethyltriphenylphosphoran versucht wurden, blieben ohne Erfolg.

- III) Die Benzylidentetrahydrochinoline **108ab** werden einerseits nach Literatur durch Kondensation von Tetrahydrolepidin **107** und Benzaldehyden erhalten - andererseits mit besseren Ausbeuten durch Dehydratisierung der diastereomeren Alkohole **120ab** und **121ab**, die aus der Lithium-organischen Verbindung von **107** mit Benzaldehyden zugänglich sind. Hydrierung und anschließende Quarternisierung führen zu den Salzen **110ab**, die durch Natriumborhydrid hauptsächlich zu den Δ^4 -Octahydrochinolinen **111ab** neben wenig Δ^3 -Octahydrochinolinen **123ab** reduziert werden. Eine quasi-trans-Konfiguration und einen axial fixierten Benzylrest werden für **111a** mittels ¹³C-NMR wahrscheinlich gemacht.
- Umsetzungen von **111ab** mit siedender Bromwasserstoffsäure oder Phosphorsäure/BF₃ geben laut NMR-spektroskopischen Daten Gemische von Cyclisierungsprodukten. Die Isolierung einer Komponenten erfolgt durch präparative GC.
- Die Frage, ob es sich bei dieser Fraktion um das 8-Aza-des-N-morphinan **112** handelt, muß aufgrund der bis jetzt vorliegenden spektroskopischen Daten (speziell der fehlenden low-power-noise-Absorption für das quartäre Kohlenstoffatom C-10b) noch offen bleiben.



6. Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Gerät nach Tottoli (Firma Büchi) ermittelt und sind unkorrigiert.

IR-Spektren:

Die IR-Spektren wurden als KBr-Pressling oder als Dünnschicht zwischen NaCl-Platten mit dem Gerät Beckmann Acculab 6 aufgenommen.

¹H-NMR-Spektren:

Die Spektren wurden mit folgenden Geräten aufgenommen:

Varian, Darmstadt T-60 60 MHz

Varian, Darmstadt EW 360 A 60 MHz

Bruker-Spektroskop WP 80 80 MHz (Firma Bruker, Karlsruhe)

Die angegebenen Zahlenwerte beziehen sich auf die δ -Skala mit Tetramethylsilan als innerem Standard ($\delta=0,00$).

Das Lösungsmittel ist bei den jeweiligen Substanzen angegeben.

¹³C-NMR-Spektren:

Mit dem Bruker-Spektroskop WP-80 wurden ebenfalls die ¹³C-NMR-Spektren bei einer Anregungsfrequenz von 20 MHz aufgenommen. Innerer Standard war TMS ($\delta=0,00$)

Massenspektren:

Die Spektren wurden mit dem Varian CH 7- Gerät bei 70 eV und 100 mA aufgenommen.

CHN-Analysen:

CHN-Rapid, Fa. Heraeus, Hanau

Dünnschichtchromatographie:

Verwendet wurden Aluminiumfolien der Fa. Riedel de Haen
Kieselgel SI 245 10x5.

Die Detektion erfolgte durch Betrachten unter UV 260
(Löschung), UV 360 (Fluoreszenz) und bei allen
stickstoffhaltigen Substanzen durch Besprühen mit
Dragendorffs Reagenz.

Die verwendeten Fließmittel sind in Tabelle 2 zusammen-
gefaßt.

Säulenchromatographie:

Die zur Chromatographie verwendeten Säulen sind in nach-
folgender Tabelle zusammengestellt. Als Träger wurde
Kieselgel 100, 0,063-200 mm Korngröße, Fa. Merck benützt.

Tabelle 1

Säule Nr.	Länge	Durchmesser	Sorbensmenge	aufgetragene Substanzmenge bis
1	18 cm	1,5 cm	16 g	200 mg
2	38 cm	1,3 cm	27 g	500 mg
3	90 cm	2,5 cm	170 g	2200 mg

Tabelle 2

Fließmittel Nr. Komponenten und mengenmäßige Zusammensetzung

1	CHCl_3		
2	Ethylacetat		
3	$\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$	19 +	1
4	$\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$	1000 +	15, später 300+20
5	$\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$	19 +	1 + 0,1
6	$\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$	18 +	2 + 0,1
7	$\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$	950 +	50 + 2,5
8	n-Hexan/Ethylacetat	9 +	1
9	n-Hexan/Ethylacetat	17 +	3
10	n-Hexan/Ethylacetat	7 +	3
11	n-Hexan/Eisessig	8 +	2

2-Methylnicotinsäureethylester

Zu einer Lösung aus 260g β -Aminocrotonsäureethylester in 1000ml Ethanol läßt man 108g Propinal (frisch destilliert) unter Eiskühlung langsam zutropfen. Nach Beendigung der Zugabe wird eine Stunde unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird das Ethanol im Vakuum entfernt und die noch warme ölige Phase sofort in einen Destillationskolben gefüllt (wird beim Erkalten fest !) und im Wasserstrahlvakuum destilliert. Die Fraktionen ab einem Siedepunkt von 95°C bei 15 Torr werden vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und nochmals destilliert.

Ausbeute: 294g (89 %) Lit.¹²⁵⁾: 85 %

leicht gelbliche Flüssigkeit

Kp_{20} 107°C

$Kp_{0,1}$ $55-60^{\circ}\text{C}$

2-Methyl-3-hydroxymethylpyridin

100g (0,61 mol) 2-Methyl-nicotinsäureethylester werden in 500ml absolutem Ether und 500ml absolutem THF gelöst. Dann gibt man 12g (0,32 mol) Lithiumaluminiumhydrid unter Rühren portionsweise so zu, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches nicht über 40°C steigt. Nach vollständiger Zugabe erhitzt man eine halbe Stunde auf 40°C , versetzt nach dem Abkühlen mit 40ml Wasser und saugt vom ausgefallenen Aluminiumhydroxid ab. Man wäscht noch mehrmals mit Ether nach und vereinigt die organischen Phasen. Nach dem Trocknen mit Kaliumcarbonat wird das Lösungsmittel im Vakuum verdampft und der Rückstand fraktioniert. Nach kurzem Stehen kristallisiert das Produkt durch.

Ausbeute: 60,5g (61 %)

$Kp_{0,8}$ $105-115^{\circ}\text{C}$

Fp 45°C

Lit.¹²⁵⁾: $Kp_{0,05}$ $102-106^{\circ}\text{C}$

Fp $46-47^{\circ}\text{C}$

2-Methyl-3-(acetoxymethylen)-pyridin

136,8g (1,12 mol) 2-Methyl-3-(hydroxymethyl)-pyridin werden mit 575g Acetanhydrid versetzt und über Nacht stehen gelassen. Nach anschließendem 2-stündigem Erhitzen unter Rückfluß, wird das Acetanhydrid abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum fraktioniert.

Ausbeute: 149g (80 %)

Kp_{0,3} 84°C

2,3-Dimethylpyridin

5g 5%iger Palladium/BaSO₄-Katalysator werden in wenig Ethanol vorhydriert. Nach Sättigung des Katalysators gibt man eine Lösung von 43g (0,26 mol) 2-Methyl-3-(acetoxymethylen)-pyridin in 400ml Ethanol dazu und hydriert 4 Stunden bei Raumtemperatur und Normaldruck. Nach beendiger Wasserstoffaufnahme wird der Katalysator abgetrennt und mit 2n-Salzsäure angesäuert. Das Ethanol wird im Vakuum so weit wie möglich entfernt, der Rückstand mit 2n-Natronlauge alkalisiert und mehrmals mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherauszüge werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel ohne Vakuum auf dem Wasserbad bei 40°C abdestilliert. Der Rückstand wird im schwachen Wasserstrahlvakuum destilliert.

Ausbeute: 25,1g (90 %)

farblose Flüssigkeit, die leicht flüchtig ist

Kp₉₀ 92°C

Lit: ¹²⁵⁾: Kp 161°C

n_D²⁴ = 1,5067

n_D²⁵ = 1,5057

DC: Rf = 0,31 (Fl. 2)

1-Phenyl-2(3'-methyl-2'-pyridyl)-ethanol 22

Unter Stickstoffbegasung werden 2g (16,7 mmol) 2,3-Dimethyl-pyridin **17**, gelöst in 50ml absolutem Ether, innerhalb von 5 Minuten zu einer Lösung aus 12ml Butyllithium (15 %ige Lösung in n-Hexan) in 15ml absolutem Ether getropft. Die orange Lösung wird nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur auf -78°C (Trockeneis/Aceton) abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung aus 2g (16,7 mmol) Benzaldehyd in 20ml absolutem Ether versetzt. Nach einer Stunde Rühren bei -78°C wird die gelbliche Suspension in 100ml Wasser gegossen und mit 2n-Salzsäure angesäuert und mit Ether gewaschen. Danach wird mit 2n-Natronlauge alkalisiert und 3 mal mit je 100ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der ölige Rückstand wird der Wasserdampfdestillation unterworfen. Dabei läßt sich nicht umgesetztes 2,3-Dimethylpyridin aus dem Destillat zurückgewinnen. Die wässrige Phase wird mehrmals ausgeethert, die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und dann am Rotavapor eingeeengt.

Ausbeute: 1,7g (42 %)

leicht braunes Öl, das schnell fest wird
Fp $64-66^{\circ}\text{C}$ (Ether)

DC: Rf = 0,48 (Fl. 2)

C₁₄H₁₅NO MG 213,28

Ber.: C 78,84 H 7,09 N 6,57

Gef.: C 76,76 H 7,08 N 6,55

¹H-NMR-Spektrum in CDCl₃:

δ(ppm) = 8.45-8.33 (m, 1H, aromatisch)

7.53-6.99 (m, 7H, ")

6.13-5.99 (verbreitertes s, 1H, ergibt
D₂O-Austausch)
5.29 (t, J= 5Hz, 1H, -CH-OH)
3.10 (angenähertesd, J= 5Hz, 2H, -CH₂-)
2.23 (s, 3H, -CH₃)

Massenspektrum:

Molekülpeak M⁺ bei m/e = 231

Fragment bei 195 (H₂O-Abspaltung)

3-Methyl-2-(2'-phenylethyl)-pyridin 19

3g (14 mmol) 1-Phenyl-2-(3'-methyl-2'-pyridyl)-ethanol²²
werden in 47ml Eisessig gelöst und mit 12ml konz.
Schwefelsäure versetzt. Das Gemisch wird 10 Minuten
auf 60°C erhitzt. Nachdem mit 60ml Wasser verdünnt
worden war und 0,6g Palladium/Kohle 5% dazugefügt
wurden, wird das entstandene Olefin bei Raumtemperatur
hydriert. Nach beendigter Wasserstoffaufnahme wird der
Katalysator abgetrennt, der Ansatz mit 6n-Natronlauge
unter Eiskühlung langsam alkalisiert und mehrmals mit
Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten Etherextrakte
werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungs-
mittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 2,8g (98 %)

leicht gelbliches Öl

DC: R_f = 0,50 (Fl. 2)

C₁₄H₁₅N MG 197,3

¹H-NMR-Spektrum in CDCl₃:

δ(ppm) = 8.40-8.33 (m, 1H, aromatisch)
7.23-6.80 (m, 7H, ")
3.02 (s, 4H, -CH₂-CH₂-)
2.17 (s, 3H, -CH₃)

Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ bei $m/e = 197$

Methoiodid von 3-Methyl-2-(2'-phenylethyl)-pyridin ²⁰

2,6g (14,2 mmol) der Base ¹⁹ wird in wenig Aceton gelöst und mit der gleichen Gewichtsmenge Methyliodid versetzt. Nach 2 Stunden beginnt das Methoiodid auszufallen. Das Salz wird abgesaugt und mit wenig Aceton nachgewaschen.

Ausbeute: 4,6g (96 %) Lit. ¹⁰): 95-99%

Fp 259-262°C (Aceton/Ether) Fp 275-277°C (MeOH/Ether)

$C_{15}H_{18}NI$ MG 339,2

Ber.: C 53,11 H 5,35 N 4,13

Gef.: C 53,07 H 5,33 N 4,07

1,3-Dimethyl-2-(2'-phenylethyl)-1,2,5,6-tetrahydro-
pyridin ²¹

Die Lösung von 4,5g (13,3 mmol) Methoiodid ²⁰ (Rohprodukt) in 135ml Ethanol/Wasser (1:1) tropft man unter Rühren und Eiskühlung zu einer Lösung von 1g Natriumborhydrid in 10ml Wasser. Danach wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das überschüssige Reduktionsmittel wird mit 2n-Salzsäure vorsichtig zerstört und das Ethanol im Vakuum so weit wie möglich entfernt. Die wässrige Lösung wird mit 2n-Natronlauge alkalisiert und 3mal mit je 100ml Ether extrahiert. Die Ether-

Extrakte werden getrocknet und am Rotationsverdampfer
eingeeengt.

Ausbeute: 2,7g (95 %) Lit.¹⁰⁾ : 85 %
 schwach gelbes Öl

DC: Rf = 0,55 (Fl. 5)

C₁₅H₂₁N MG 215

¹H-NMR-Spektrum in CCl₃:

δ (ppm) = 7.17 (s, 5H, aromatisch)

5.58-5.43 (m, 1H, olefinisch)

2.99-1.57 (m, insgesamt 15H, davon bei

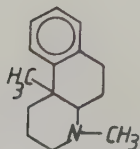
2.37 s, 3H, -N-CH₃

1.63 verbreitertes s, 3H, -CH₃)

Massenspektrum:

Molekülpeak M⁺ bei m/e = 214

cis-4,10b-Dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo-
[f]chinolin 14



2g (9,2 mmol) Tetrahydropyridin-Derivat **27** werden in 20g 48%iger Bromwasserstoffsäure gelöst und 16 Stunden auf 140°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die braune Suspension mit Eis hydrolysiert und mit 6n-Ammoniak alkalisiert. Die milchige Lösung wird 3 mal mit je 70ml Ether ausgeschüttelt. Die Etherextrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 2g bräunliches Rohprodukt

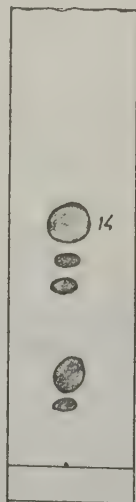
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgetrennt.

FM: 7

Dabei erhält man 600mg schwach braun gefärbtes Octahydrobenzo-[f]chinolin (**14**).

DC: Rf = 0,51 (Fl. 5)

C₁₅H₂₁N MG 215,3



¹H-NMR-Spektrum in CDCl₃:

δ (ppm) = 7.30-7.10 (m, 4H, aromatisch)

3.07-1.22 (m, insgesamt 17H, davon bei

2.32 s, 3H, -N-CH₃,

1.25 s, 3H, -CH₃)

Halbwertsbreite: $\text{Wh}/2 = 0,214 \text{ Hz}$

^{13}C -NMR-Spektrum in CDCl_3 :

Signal-Nr.	δ (ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Berechnet	Zuordnung
1	143,39	s	144,9	10a
2	136,1	s	136,6	6a
3	129,19	d	128,05	7
4	125,7	d	126,6	8/9
5	125,3	d	126,0	8/9
6	125,1	d	125,8	10
7	67,58	d	67,2	4a
8	55,88	t	56,49	3
9	43,41	q		-N-CH ₃
10	37,95	s	35,89	10b
11	37,01	t	40,86	1
12	31,93	q	30,7	-CH ₃
13	25,90	t	24,00	6
14	22,66	t	21,63	2
15	19,69	t	20,08	5

Metholidid: Fp 241°C (Aceton)

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NI}$ MG 357,275

Ber.:	C 53,79	H 6,77	N 3,92
Gef.:	C 53,53	H 6,75	N 4,05

Pikrat: Fp 195°C (Aceton)

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_7$ MG 444,44

Ber.:	C 56,75	H 5,44	N 12,6
Gef.:	C 56,81	H 5,40	N 12,41

Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ bei $m/e = 215$

β -Naphthylethylether 27

144g (1mol) p-Naphthol werden in 700g 10% iger Natronlauge gelöst (blauschwarz) und langsam unter Rühren 155g Diethylsulfat dazugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wird der Ansatz eine halbe Stunde auf dem Wasserbad erhitzt, danach abgekühlt und die sich abscheidende ölige Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird anschließend noch 2 mal mit je 150 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen und das abgetrennte Öl werden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum abrotiert und dann das erhaltene Rohprodukt im Hochvakuum ohne Kühlung destilliert.

Ausbeute: 132,6g (76,8 %) weiβes, kristallines Produkt

Lit: Ausbeute 85 %

Kp_{0,25} 96°C

Kp₁₈ 152-154°C
(Beil. 6/II, S.306)

β -Tetralon 28

129g (0,75 mol) β -Naphthylethylether werden in 1,5l 95 %igem Ethanol gelöst. (4l Dreihalskolben mit Rückflußkühler, mechanischem Rührer, Claisen-Aufsatz, Tropftrichter, N₂-Einleitungsrohr). Unter Stickstoffbegasung werden langsam in kleineren Portionen 225g Natrium so zugegeben, daß der Ansatz ständig rückflußkocht. Wenn ungefähr Zweidrittel des Natriums zugefügt worden sind, werden weitere 375 ml 95 %igem Ethanol dazugegeben um die Viskosität des Reaktionsgemisches herabzusetzen. Die Natriumzugabe sollte ungefähr 1,5 Stunden dauern. Gegen Ende, wenn die Reaktion langsamer wird, wird zusätzlich mit einem Heizpils erwärmt.

Nach beendiger Natriumzugabe wird der Heizpilz entfernt und die Stickstoffzufuhr eingestellt. Jetzt werden vorsichtig unter starkem Rühren 600 ml Wasser, gefolgt von 1,4 l konz. Salzsäure, so zugetropft, daß der Ansatz gut rückflußkocht. Natriumchlorid beginnt sich abzuschcheiden. Nachdem die saure Mischung noch 30 Minuten mit dem Heizpilz erhitzt wurde, läßt man den Ansatz abkühlen.

Das entstandene Natriumchlorid wird abfiltriert und die saure Lösung in einen Perforator gefüllt und über Nacht mit Benzol extrahiert. Anschließend wird das Benzol im Vakuum abgezogen.

Bisulfitaddukt:

325g Natriumbisulfit werden in 565ml Wasser und 175ml 95 %igem Ethanol suspendiert, über Nacht stehen gelassen und dann das nicht gelöste Salz abfiltriert. Diese so erhaltene Bisulfitlösung wird zu dem rötlichen Öl des Ansatzes gegeben und kräftig durchgeschüttelt. Ein voluminöser Niederschlag beginnt sich abzuschcheiden, der nach ein paar Stunden abgetrennt und mit 125ml 95 %igem Ethanol und 4 mal mit je 100 ml Ether gewaschen wird. Dabei erhält man 96g weißes Bisulfitaddukt.

Regeneration von 8-Tetralon:

Das Addukt wird unter Rühren in 500ml Wasser suspendiert und mit 150g Natriumcarbonat-Monohydrat versetzt. Die entstandene Lösung wird 4 mal mit je 150ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden mit Wasser neutralgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel am Rötavapor entfernt und danach im Hochvakuum destilliert.

Ausbeute: 35,3g (33 %)

Kp 0,6 85°C

$n_D^{23} = 1,5561$

Farbloses Öl

Lit: Ausbeute: 42g (39 %)

Kp 0,25 70-71°C

$n_D^{20} = 1,5594$

Lit: 18)

3-Pyrrolidin-1-yl-1,2-dihydronaphthalin 29

38g (0,26 mol) 8-Tetralon und 32g Pyrrolidin in 500ml Benzol gelöst, werden zwei Stunden am Wasserabscheider erhitzt. Nach dem Abkühlen des Ansatzes wird das Benzol am Rotavapor abgezogen. Zurück bleibt ein graubraunes Pulver, das an der Luft getrocknet wird.

Ausbeute: 46g (90 %)

Lit: Ausbeute: 93%

Fp: 71-73 °C

Fp: 72-74 °C

Lit: 19)

1-Methyl-2-tetralon 30

46g (0,23 mol) trockenes Enamin (Rohprodukt) wird in 250ml Dioxan gelöst, mit 98ml Methyljodid versetzt und zehn Stunden rückflußgekocht. Es entstehen beim Abkühlen zwei Phasen: die obere ist rot, die untere gelb gefärbt. Nach der Zugabe von 120ml Wasser und 4,9ml Eisessig wird weitere vier Stunden erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird am Rotavapor soweit wie möglich eingeeengt, mit 200ml Wasser verdünnt und 3 mal mit 100ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden mit 110ml 5 %iger Natriumhydrogencarbonatlösung so lange durchgerührt, bis keine CO₂-Entwicklung mehr zu beobachten ist. Nach dem Abtrennen der wässrigen Lösung werden die Etherphasen 2 mal mit je 70ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abgedampft und dann destilliert.

Ausbeute: 34,6g (89,6 %)

rötlich gelbes Öl, dessen Farbe sich aufhellt

Lit: Ausbeute: 81%

Kp_{0,15} 78°C

Kp₂₀ 138-142°C

Lit: 19)

$$n_D^{23} = 1,5506$$

DC: Rf = 0,69 (Fl. 2)

IR-Spektrum: 1715 cm^{-1} -C=O

^1H -NMR-Spektrum in CDCl_3 :

δ (ppm) = 7.27 (s, 4H, aromatisch)

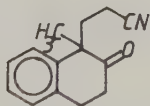
3.46 (q, $J = 7\text{ Hz}$, 1H, H-1)

3.16-2.9 (m, 2H, H-4)

2.57-2.3 (m, 2H, H-3)

1.43 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 3H, $-\text{CH}_3$)

Darstellung des 1-(2-Cyanoethyl)-1-methyl-2-tetralons 35



34,0g (0,212 mol) 1-Methyl-2-tetralon **30** werden mit 17ml Acrylnitril und 5,5ml Triton 8 in 400ml Dioxan zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die blau-schwarze Lösung so weit wie möglich im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit 100ml Wasser verdünnt, mit 2n-Salzsäure angesäuert und 2 mal mit je 200ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden mit Wasser neutralgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und dann im Vakuum eingedampft. Der rotbraune, zähe Rückstand wird im Hochvakuum destilliert.

Ausbeute: 33,5 g (74,4 %)

dickflüssiges gelbliches Öl

$n_{D,001}^{23}$ 130-133°C

$n_D^{23} = 1,5454$

DC: Rf = 0,27 (Fl. 10)

$C_{14}H_{15}NO$ MG 213,28

Ber.: C 78,84 H 7,09 N 6,57

Gef.: C 78,74 H 7,02 N 5,98

IR-Spektrum: 2250 cm^{-1} -CN
1710 cm^{-1} -C O

1H -NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

δ (ppm) = 7.30 (s, 4H, aromatisch)

3.21-2.99 (m, 2H, H-4)

2.82-2.35 (m, 4H, H-3 und $-CH_2-CN$)

2.13-1.85 (m, 2H, $-CH_2-CH_2-CN$)

1.45 (s, 3H, $-CH_3$)

Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ bei $m/e = 213$

Dinitrophenylhydrazon: Fp 145°C (Ethanol)

$C_{20}H_{19}N_5O_4$ MG 393,4

Ber.: C 61,06 H 4,87 N 17,8

Gef.: C 61,03 H 4,86 N 17,5

Reduktion von 1-(2-Cyanoethyl)-1-methyl-2-tetralon mit Metallhydriden:

Zu 1-(2-Cyanoethyl)-2-hydroxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin mit Natriumborhydrid (Isomerengemisch)

Zu 640mg (3 mmol) **35**, gelöst in 5ml Methanol, werden 60mg Natriumborhydrid gegeben und 2 1/2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hernach wird mit 2n-Salzsäure hydrolysiert, das Methanol so weit wie möglich am Rotavapor entfernt und der Rückstand mehrmals mit Ether extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Extraktionsmittel entfernt.

Ausbeute: 500mg (77,5 %)

gelbliches Öl

DC: $R_f = 0,4$ (Fl. 10) Hauptprodukt

$R_f = 0,3$ (Fl. ")

$C_{14}H_{17}NO$ MG 215

IR-Spektrum: 3480 cm^{-1} -OH
 2250 cm^{-1} -CN

^1H -NMR-Spektrum in CDCl_3 :

$\delta(\text{ppm}) = 7.17\text{--}6.99$ (m, 4H, aromatisch)

3.78 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 1H, H-2)

$3.02\text{--}2.73$ (m, 2H, H-4)

$2.4\text{--}1.87$ (m, 7H, Integration nach D_2O -Austausch um 1H vermindert)

1.27 und 1.23 (jeweils s, insgesamt 3H, $-\text{CH}_3$)

Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ bei $m/e = 215$

Fragment bei 197 (H_2O -Abspaltung)

Zu 1-(3-Amino-propyl)-2-hydroxyl-1-methyl-1,2,3,4-
tetrahydronaphthalin⁴¹ mit Natriumborhydrid/
Kobaltchlorid

450mg (2 mmol) **35** und 1,1g Kobalt(II)chlorid werden in 15ml Methanol gelöst. Zu der violetten Lösung werden portionsweise 900mg Natriumborhydrid gegeben. Dabei schäumt der Ansatz jeweils auf und wird schwarz gefärbt. Nachdem bei Raumtemperatur 2 Stunden gerührt wurde, wird mit 10ml 2n-Salzsäure hydrolysiert und das Methanol am Rotavapor entfernt. Die violette saure Phase wird einmal mit 50ml Ether gewaschen. Danach wird mit 2n-Natronlauge alkalisiert und 3 mal mit je 60ml Ether ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat entfernt man das Extraktionsmittel im Vakuum.

Ausbeute: 200mg (44,5 %)
leicht gelbes Öl

DC: Rf = 0,16 (Fl. 5)

C₁₄H₁₉NO MG 219

IR-Spektrum:

1590 cm⁻¹ -NH₂-Deformationsschwingung

¹H -NMR-Spektrum in CDCl₃:

δ(ppm) = 7.23-6.99 (m, 4H, aromatisch)

3.82 (angenähertes t, J= 4Hz, 1H, H-2)

2.93-2.47 (m, 7H, Integration nach D₂O-
Austausch um 3H verringert)

2.10-1.67 (m, 6H)

1.23 und 1.20 (jeweils s, insgesamt
3H, -CH₃)

Massenspektrum:

Molekülpeak M⁺ bei m/e = 219

Fragment bei 201 (H₂O-Abspaltung)

Zu 1-(3-Aminopropyl)-2-hydroxyl-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin⁴¹ mit Lithiumalanat

Zu einer Suspension von 270mg Lithiumaluminiumhydrid in 17ml absolutem Tetrahydrofuran und 0,32ml Methanol werden 640mg (3 mmol) ³⁵ in 4ml Tetrahydrofuran getropft. Anschließend wird 2 Stunden rüchflüßgeköcht. Nach dem Abkühlen wird vorsichtig mit Wasser hydrolysiert und das ausgefallene Aluminiumhydroxid abgetrennt. Dann alkalisiert man mit 2n-Natronlauge und schüttelt 3 mal mit je 70 ml Ether aus.

Die vereinigten Etherphasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 350mg (53 %)
leicht bräunliches Öl

Die spektroskopischen Daten sind identisch mit denen des vorherigen Versuches.

Katalytische Hydrierung von 1-(2-Cyanoethyl)-1-methyl-2-tetralon³⁵
zu 10b-Methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[f]-chinolin⁴⁷

A) mit Platinoxid/Ethanol

1,3g (6,2 mmol) 1-(2-Cyanoethyl)-1-methyl-2-tetralon ³⁵ und 0,2g Platinoxid in 150ml Ethanol, dem 3,5ml Chloroform hinzugefügt wurden, werden bei Raumtemperatur in der Parr-Apparatur mit 2,04 atm Anfangsdruck hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme (~20 Stunden) wird der Katalysator abgetrennt. Die Lösung wird mit 2n-Salzsäure angesäuert und das Ethanol so weit wie möglich am Rotavapor abgezogen. Aus dem Rückstand läßt sich mittels Extraktion mit Ether nicht umgesetztes Ausgangsprodukt zurückgewinnen. Danach wird mit 2n-Natronlauge alkalisiert und 3 mal mit je 70ml Ether extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Extraktionsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 400mg (33 %)

gelbliches Öl

DC: $R_f = 0,42$ (Fl. 5)

Gaschromatografische Auftrennung:

cis 76,4% trans 24,0%

^1H -NMR-Spektrum in CDCl_3 :

δ (ppm) = 7.07-6.92 (m, 4H, aromatisch)

3.00-1.22 (m, insgesamt 12H, Integration
nach D_2O -Austausch um 1H
verringert)

1.12 (s, 3H, $-\text{CH}_3$)

Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ bei $m/e = 201$

B) mit Platinoxid/Eisessig

1g (4,7 mmol) 1-(2-Cyanoethyl)-1-methyl-2-tetralon
35 wird in 30ml Eisessig p.a. mit 0,2g Platinoxid
in der Parr-Apparatur bei 3 atm Anfangsdruck
hydriert. Nach 18 Stunden ist die berechnete Menge
an Wasserstoff aufgenommen. Der Katalysator wird
abgetrennt, der Ansatz mit 6n-Natronlauge unter
Eiskühlung alkalisiert, mit Ether öfters ausge-
schüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Das
Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 650mg (69 %)

gelbliches Öl

DC: $R_f = 0,42$ (Fl. 5)

Gaschromatografische Auftrennung:

cis 76% trans 23,7%

^1H -NMR-Spektrum in CDCl_3 :

$\delta(\text{ppm}) = 7.07\text{--}6.92$ (m, 4H, aromatisch)

3.00-1.22 (m, insgesamt 12H, Integration
nach D_2O -Austausch um 1H ver-
mindert)

1.12 (s, 3H, $-\text{CH}_3$)

^{13}C -NMR-Spektrum in CDCl_3 :

Signal-Nr.	$\delta(\text{ppm})$	Aufspaltung im off-resonance	Berechnet	Zuordnung
1	142,0	s		
2	134,95	s		
3	129,31	d		
4	126,01	d		
5	125,62	d		
6	125,37	d		
7	59,61	d		
8	45,56	t		
9	36,86	s		
10	36,59	t		
11	31,32	q		
12	25,29	t		
13	23,76	t		
14	22,93	t		

Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ bei $m/e = 201$

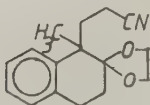
p-Toluolsulfonamid: Fp 147°C (Ethanol)

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{S}$ MG 355,5

Ber.: C 70,95 H 7,09 N 3,94

Gef.: C 70,90 H 7,09 N 3,89

1-(2-Cyanoethyl)-2,2-ethylendioxy-1-methyl-
1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 44



33g (0,155 mol) 1-(2-Cyanoethyl)-1-methyl-2-tetralon **35** werden in 250ml Benzol mit 15ml Ethylenglykol und 2,5g p-Toluolsulfonsäure 25 Stunden am Wasserabscheider erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel so weit wie möglich entfernt. Der mit 100ml Wasser verdünnte braune Rückstand wird 3 mal mit je 150ml Ether extrahiert **und das Lösungsmittel getrocknet**. Nachdem das Extraktionsmittel im Vakuum abgezogen wurde, wird das Rohprodukt der Hochvakuumdestillation unterworfen.

Ausbeute: 38,0g (95,7%) gelbliches Rohprodukt
(DC-sauber)

34g (86 %)
 zitronengelbes, zähes Öl

Kp_a,75 156-160°C

n_D²³ = 1,5506

DC: Rf = 0,35 (Fl. 2)

C₁₆H₁₉NO₂ MG 257,33

Ber.: C 74,68 H 7,44 N 5,44

Gef.: C 74,10 H 7,31 N 4,96

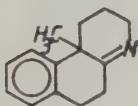
^1H -NMR-Spektrum in CDCl_3 :

$\delta(\text{ppm}) = 7.18$ (s, 4H, aromatisch)
 4.07 (s, 4H, -Ethylendioxy-)
 2.95 (t, $J = 7\text{Hz}$, 2H, H-4)
 2.52-1.82 (m, 6H)
 1.37 (s, 3H, $-\text{CH}_3$)

Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ bei $m/e = 257$

10b-Methyl-1,2,3,5,6,10b-hexahydrobenzo[f]chinolin 46



34g (0,132 mol) Ketal 45 und 55g Kobaltchlorid $\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ werden in 700ml Methanol gelöst. Zur blauvioletten Lösung werden vorsichtig unter Eiskühlung spatelweise 52g Natriumborhydrid gegeben (Schwarzfärbung, starkes Aufschäumen). Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur wird langsam mit 700ml 2n-Salzsäure angesäuert und das Methanol im Vakuum abgezogen. Die jetzt pinkfarbene Lösung wird mit 6n-Ammoniak alkalisiert, 3 mal mit je 200ml Ether extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Extraktionsmittels wird der Rückstand im Hochvakuum destilliert.

Ausbeute: 19,2g (73 %)

farblose Flüssigkeit, die langsam gelblich wird

Kp_{0,001} 97-100°C

n_D²⁵ = 1,5718

DC: Rf = 0,12 (Fl. 2)

Rf = 0,8 (Fl. 5)

C₁₄H₁₇N MG 199

Ber.: C 84,37 H 8,59 N 7,02

Gef.: C 83,30 H 8,44 N 6,77

IR-Spektrum: 1650 cm⁻¹ Imin-Bande

¹H-NMR-Spektrum in CCl₃:

δ(ppm) = 7.30-7.12 (m, 4H, aromatisch)

4.03-1.72 (m, insgesamt 10H, davon bei

4.03-3.34 m, 2H, H-3;

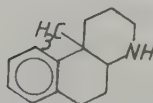
3.22-2.98 angenähertes t, 2H, H-6)

1.48 (s, 3H, -CH₃)

Massenspektrum:

Molekülpeak M⁺ bei m/e = 199

10b-Methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydro-benzo[f]chinolin47



A) Durch Reduktion mit Natrium/Ethanol

16,5g (93 mmol) Imin **46** werden mit 300ml Ethanol versetzt. Unter Rückflußkühlung werden 25g Natrium in kleineren Stücken dazugegeben. Wenn die Reaktion etwas abgeklungen ist, wird die jetzt zähflüssige Lösung mit weiteren 300ml Ethanol verdünnt und nochmals 21g kleingeschnittenes Natrium hinzugefügt. Nachdem sich fast alles Natrium aufgelöst hat, wird vorsichtig mit 100ml Wasser verdünnt, und das Ethanol so weit wie möglich am Rotavapor abgezogen. Der Rückstand wird 3 mal mit je 200ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das braune Rohprodukt der Hochvakuumdestillation unterworfen.

Ausbeute: 17g (91 %)

leicht gelbliches Öl

$Kp_{a,01}$ 83-85°C

$n_D^{29} = 1,5628$

Gaschromatografische Auftrennung:

cis 17,2% trans 82,7%

$C_{14}H_{19}N$ MG 201,3

Ber.: C 83,53 H 9,51 N 6,96

Gef.: C 83,19 H 9,35 N 7,38

1H -NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

δ (ppm) = 7.25-7.10 (m, 4H, aromatisch)

3.33-1.33 (m insgesamt 15H, Integration
nach D_2O -Austausch um 1H
verringert)

1.17 (s, 3H, $-CH_3$)

^{13}C -NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

Signal-Nr.	δ (ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Berechnet	Zuordnung
1	146,16	s	148,1	10a
2	134,24	s	135,4	6a
3	128,69	d	129,1	7

4	125,38	d	125,8	9
5	125,24	d	125,6	8
6	124,20	d	125,0	10
7	60,73	d	61,24	4a
8	47,18	t	47,39	3
9	36,44	s	33,28	10b
10	36,30	t	36,31	1
11	28,17	t	28,05	6
12	25,45	t	27,05	5
13	22,81	t	21,63	2
14	21,30	q	15,1	-CH ₃

p-Toluolsulfonamid: Fp. 144°C (Ethanol) (aus dem Rohprodukt)

C₂₁H₂₅NO₂S MG 355,5

Ber.: C 70,95 H 7,09 N 3,94

Gef.: C 70,97 H 6,97 N 3,89

Massenspektrum:

Molekülpeak M⁺ bei m/e = 201

B) Reduktion mit Lithiumalanat

Zu der eiskühlten Suspension von 170mg Lithium-aluminiumhydrid in 10ml absolutem Ether werden 900mg Imin⁴⁶ und 5. ml Ether langsam zugetropft und anschließend bei Raumtemperatur 2 Stunden gerührt. Danach wird der Ansatz mit 20ml Wasser und 4ml 2n-Natronlauge hydrolysiert. Das zusammengeballte Aluminiumhydroxyd wird abgetrennt, und die erhaltene Lösung 3 mal mit je 75ml Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 500mg (55,6 %)

bräunliches Öl

DC: $R_f = 0,42$ (Fl. 5)

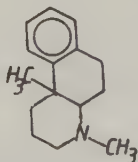
Gaschromatografische Auftrennung:

cis 30,2%

trans 67,2%

Das H^1 -NMR-Spektrum entspricht dem nach A) erhaltenen.

N-Methyl-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydro-
benzo[f]chinolin (Isomerengemisch) 24



Zu 5,5g (27 mmol) 10b-Methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydro-benzo[f]chinolin 47 (Isomerengemisch) und 18ml $CH_2=O$ in 250ml Methanol werden 9g Natriumcyanoborhydrid gegeben. Bei Raumtemperatur wird das Gemisch 16 Stunden lang gerührt, wobei der pH-Wert mit 2n-Essigsäure auf pH 6-7 eingestellt wird. Danach wird mit 60ml 2n-Salzsäure angesäuert, das Methanol im Vakuum abgezogen und der verbleibende Rückstand zweimal mit je 100ml Ether extrahiert um alle nicht alkalischen Bestandteile zu entfernen. Anschließend wird mit 2n-Natronlauge alkalisiert, 3 mal mit je 100ml Chloroform ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum das Extraktionsmittel entfernt.

Ausbeute: 5,0g (85 %)

farbloses Öl

$Kp_{0,001}$ 103-106 °C

$n_D^{31} = 1,5517$

DD: $R_f = 0,68$ (Fl. S)

$C_{15}H_{21}N$ MG 215,34

Ber.: C 83,66 H 9,83 N 6,50

Gef.: C 83,59 H 9,72 N 6,75

Gaschromatografische Auftrennung:

cis 19,8%

trans 78,5%

1H -NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

δ (ppm) = 7.27-7.05 (m, 4H, aromatisch)

2.88 (t, J= 5Hz, 2H, H-6)

2.43-1.30 (m, insgesamt 11H, davon bei

2.30 s, 3H, -N-CH₃)

1.22 (s, 3H, -CH₃)

Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ bei $m/e = 215$

trans-N-Methyl-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-
octahydrobenzo[f]chinolin²⁴

a) Pikrat:

3g (13,9 mmol) N-Methyl-Derivat²⁴ (Gemisch) werden in 200ml Aceton gelöst und mit 4,3g Pikrinsäure in 50ml Aceton versetzt. Die über Nacht ausgefallenen Kristalle werden abgenutscht und mit Aceton nachgewaschen.

Das erhaltene Pikrat (4,7g) wird in 1l Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 3,5g (56,7% bezogen auf Ausgangssubstanz)
(72,3% bezogen auf 78,5% trans-Anteil)

Fp 237°C (Aceton)

b) Regenerierung der Base:

3,5g (7,9 mmol) Pikrat werden mit 100ml Wasser und 15ml 2n-Natronlauge versetzt. Nachdem sich die Kristalle aufgelöst haben, wird 3 mal mit je 100ml Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten Etherextrakte werden mit 100ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 1,65g (97 %)
leicht gelbliches Öl

Gaschromatografische Auftrennung:
cis 0,4% trans 99,2%

Ermittelte Halbwertsbreite: $Wh/2 = 0,9$ Hz

C^{13} -NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

Signal-Nr.	δ (ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Berechnet	Zuordnung
1	146,3	s	148,1	10a
2	134,19	s	135,4	6a
3	128,49	d	129,1	7
4	125,59	d	125,8	9
5	125,34	d	125,6	8
6	124,55	d	125,0	10

7	68,76	d	69,05	4a
8	58,34	t	56,49	3
9	43,32	q	42,47	-N-CH ₃
10	37,44	s	36,5	10b
11	36,65	t	38,35	1
12	28,41	t	28,05	6
13	23,14	q	17,22	-CH ₃
14	22,11	t	22,24	5
15	21,69	t	20,83	2

Pikrat: Fp 237°C

$C_{21}H_{24}N_4O_7$ MG 444,44

Ber.: C 56,75 H 5,44 N 12,60

Gef.: C 56,53 H 5,48 N 12,58

Ethoxycarbonylmethylphosphonsäurediethylester

In einem Rundkolben mit Steigrohr wird eine Mischung aus 167,1g (1 mol) Bromessigsäureethylester und 332,4g (2 mol) Triethylphosphit langsam auf 160 °C erhitzt. Bei etwa 130 °C setzt starkes Sieden der Reaktionsmischung ein, das nach einigen Minuten wieder abflaut. Nachdem weitere 2 Stunden auf 160 °C erhitzt worden war, läßt man abkühlen, dampft das überschüssige Triethylphosphit im Vakuum ab und destilliert den dunklen Rückstand.

Ausbeute: 191,4g (84%) Lit¹²⁸⁾: 76%
farblose Flüssigkeit

Kp_{D,7} 105 °C

Kp₇ 126-128 °C

n_D¹⁸ = 1,4303

n_D²⁰ = 1,4302

ß-Methylzimtsäureethylester 57

61,4g (0,3 mol) Horner-Reagenz werden unter Rühren zu einer Suspension aus 7,3g Natriumhydrid (80 %ige Suspension in Öl) in 200ml trockenem 1,2-Dimethoxyethan getropft. Wenn die Gasentwicklung aufgehört hat, werden 18g (0,15 mol) Acetophenon bei Raumtemperatur hinzugefügt und die Mischung 4 Stunden zum Sieden erhitzt. Hernach wird der braune Ansatz mit 100ml Wasser verdünnt und 3 mal mit je 150ml Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten Etherextrakte werden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abgedampft und das zurückbleibende Öl im Wasserstrahlvakuum destilliert. Dabei erhält man 37,4g Öl, (Kp₁₇ 128-132 °C), das sich aus 57 und überschüssigem Horner-Reagenz zusammensetzt.

Abtrennung des überschüssigen Horner-Reagenzes:

Das Destillat wird mit 15g Natriumiodid 3 Stunden auf 140 °C erhitzt, anschließend mit Wasser verdünnt und mehrmals mit Ether extrahiert,

sowie mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 24,3g (86 %)

farblose Flüssigkeit

DC: Rf = 0,73 (Fl. 11) } E/Z-Gemisch

Rf = 0,61 " }

Kp_{0,7} 95-97°C

Lit 129) : Kp₁₅ 142°C

n_D^{21,5} = 1,5376

n_D²⁰ = 1,5401

¹H-NMR-Spektrum in CCl₃:

δ (ppm) = 7.47-7.28 (m, 5H, aromatisch)

6.17 und 5.93 (jeweils d, J= 1,8Hz,
insgesamt 1H, olefinisch)

4.23 und 4.12 (jeweils q, J= 7Hz,
insgesamt 2H, -COO-CH₂-)

2.58 und 2.15 (jeweils d, J= 1,8Hz,
3H, -CH₃)

1.30 und 1.07 (jeweils t, J= 7Hz,
3H, -CH₂-CH₃)

Anmerkung: Bei Verwendung von äquimolaren Mengen an Keton und Horner-Reagenz liegt die Ausbeute wesentlich niedriger!

Cyanomethylphosphonsäurediethylester

63g (0,834 mol) Chloracetonitril und 277g (1,668 mol) Triethylphosphit werden in einem Rundkolben mit Steigrohr 2 Stunden auf 130°C erhitzt. (Bei ~ 90°C starke Reaktion) Nach dem Abkühlen wird der Ansatz im Vakuum destilliert.

Ausbeute: 130g (88 %)

leicht gelbliches Öl

Kp_{0,7} 115°C

Lit 130): Kp_{0,4} 102°C

n_D²⁰ = 1,4279

n_D²⁰ = 1,4312

B-Methylzimsäurenitril: 58

70g (0,395 mol) Horner-Reagenz werden zu einer Suspension aus 9g Natriumhydrid (80 %ige Suspension in Öl) in 250ml trockenem 1,2-Dimethoxyethan getropft. Nachdem die Gasentwicklung beendet ist, werden 24g (0,2 mol) Acetophenon hinzugefügt und 4 Stunden zum Sieden erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt analog 57 (S.169)

Ausbeute: 23,2g (81 %)

gelbe Flüssigkeit

Kp_{1,2} 97-104°C

Lit. 43): Kp₄ 90-94°C

n_D²⁵ = 1,5587

n_D^{22,5} = 1,5737

¹H-NMR-Spektrum in CCl₃:

δ (ppm) = 7.50 (s, 5H, aromatisch)

5.65 und 5.43 (jeweils d, J= 1Hz, 1H,
olefinisch)

2.47 und 2.27 (jeweils d, J= 1Hz,
insgesamt 3H, -CH₃)

2-Cyan-3-methylzimtsäureethylester 59

Ein Gemisch aus 56,5g Cyanessigester, 60g (0,5 mol) Acetophenon, 3,85g Ammoniumacetat und 150ml Benzol werden 6 Stunden lang am Wasserabscheider erhitzt. Man läßt Abkühlen und wäscht die Benzolschicht mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat, rotiert das Benzol im Vakuum ab und destilliert anschließend.

Ausbeute: 27,6g (28 %)

$Kp_{0,7}$ 127-129°C

Lit ^{131) ~} : Kp_2 120°C

$n_D^{26} = 1,5391$

$n_D^{25} = 1,5468$

Benzoylmalonsäurediethylester 66

Man übergießt 12,2g Magnesiumspäne mit 25ml absolutem Ethanol und fügt 2,5ml trockenen Tetrachlorkohlenstoff hinzu, der die Bildung von Magnesiumethylat

initiiert. Danach tropft man ein Gemisch aus 80g (0,5 mol) Malonsäurediethylester, 50ml abs. Ethanol und 200ml abs. Ether so zu, daß die Mischung lebhaft siedet. Wenn sich alles Magnesium aufgelöst hat, tropft man unter guter Kühlung mit Eiswasser 70g (0,5 mol) Benzoylchlorid in 50ml abs. Ether hinzu, rührt noch 1 Stunde unter Kühlung und läßt über Nacht stehen. Dann wird unter Eiskühlung eine Mischung aus 200ml Eis und 12,5 ml konz. Schwefelsäure zuge-
setzt, die Etherschicht abgetrennt und noch 2 mal ausgeethert. Die Etherextrakte werden mit Wasser neutralgewaschen, getrocknet und im Vakuum fraktioniert.

Ausbeute: 116,5g (88 %)

Kp_{1,0} 152-155 °C

Lit.¹³²⁾: Kp_{0,8} 148 °C

n_D³¹ = 1,5029

n_D²⁵ = 1,5066

¹H-NMR-Spektrum in CCl₃:

δ (ppm) = 8.05-7.90 (m, 2H, aromatisch)

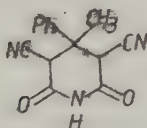
7.67-7.47 (m, 3H, ")

5.33 (s, 1H)

4.30 (q, J = 7 Hz, 4H, -COO-CH₂-)

1.23 (t, J = 7 Hz, 6H, -COO-CH₂-CH₃)

2,4-Dicyano-3-methyl-3-phenylglutarsäureimid 64



In 50ml Ethanol werden unter Eiskühlung 5,1g (0,3 mol) Ammoniak eingeleitet. Zu dieser Mischung werden 12g (0,1 mol) Acetophenon und 22,6g (0,2 mol) Cyanessigsäureethylester bei 0 °C gegeben. Nach einer halben Stunde wird die Kühlung entfernt und weitere 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dabei erscheinen mit der Zeit gelbliche Flocken, die anschließend durch Zugabe von Wasser gelöst werden. Unter Eiskühlung wird dann mit 2n-Salzsäure angesäuert und es beginnen weiße Blättchen auszufallen. Zur vollständigen Ausfällung wird der Ansatz über Nacht in den Kühlschrank gestellt

und hernach das Guareschi-Produkt abgesaugt.

Ausbeute: 4,5g (17,8 %)

weiß-gelbliche Blättchen

Fp 275-280 °C (Ethanol) weiße Kristalle

$C_{14}H_{11}N_3O_2$ MG 253

Ber.: C 66,39 H 4,38 N 16,59

Gef.: C 66,50 H 4,38 N 16,43

IR-Spektrum: 3190 und 3250 cm^{-1} -NH-CO- bzw. Enol
2300 cm^{-1} -CN
1730 cm^{-1} -CO-NH-CO-

1H -NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

δ (ppm) = 12.30 (verbreitertes s, 1H ergibt D_2O -
Austausch, -NH-)

7.77-7.50 (m, 5H, aromatisch)

5.33 (s, 2H, ergeben D_2O -Austausch,
Enolprotonen)

Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ bei $m/e = 253$

Anmerkung: Ein Ansatz wurde 48 Stunden auf 40 °C erwärmt.

Die Ausbeute an Guareschi-Produkt war aber
noch schlechter.

Ebenfalls brachte die Verwendung von Cyan-
acetamid anstatt von Cyanessigester kein
besseres Ergebnis.

Benzoylessigsäureethylester 65

In einem Dreihalskolben mit 2 Tropftrichtern und mechanischem Rührer werden 250ml Wasser, 125ml Petrolbenzin (Kp 95-110°C) und 85g Acetessigester vorgelegt. Die Mischung wird auf 5°C abgekühlt und 35ml einer 33 %igen NatronlaugeLösung dazugegeben. Wenn die Innentemperatur unter 10°C ist und der pH-Wert 11 werden gleichzeitig unter starkem Rühren 115ml Benzoylchlorid und 135ml 33 %ige Natronlauge über 1 Stunde hinzugetropft. Danach wird 1 Stunde lang auf 35°C erwärmt. Die wässrige Phase wird abgetrennt, mit 40g Ammoniumchlorid versetzt und über Nacht langsam gerührt. Nachdem 45g Natriumchlorid und 10ml Benzol hinzugefügt worden sind, wird die wässrige Phase im Schütteltrichter abgetrennt und die verbleibende ölige Phase mit kaltem Wasser gewaschen. Nach dem Trochnen wird fraktioniert destilliert.

Ausbeute: 95g (70 %)

Lit. 58) : 68-71%

Kp_{D,1} 101°C

Kp₁₂ 145-150°C

n_D²⁸ = 1,5235

2-Carbethoxymethyl-1-cyano-zimtsäurenitril⁶⁷

22,8g Benzoylessigester, 8,6g Malondinitril, 2,5g Ammoniumacetat, 4ml Eisessig und 70ml Benzol werden 1 1/2 Stunden am Wasserabscheider erhitzt. Das Benzol wird entfernt und der Rückstand mit Wasser verdünnt und 3 mal mit Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten Etherphasen werden 2 mal mit je 10ml Ammoniak und 40ml Wasser geschüttelt. Dabei läßt sich nicht umgesetzter Benzoylessigester zurückgewinnen. Die alkalische Phase wird angesäuert und 3 mal mit je 80ml Ether extrahiert, gewaschen, getrocknet und der Ether im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 8,9g (32 %)

bräunliches Öl

DC: $R_f = 0,2$ (Fl. 8)

Nach längerer Zeit wird das Öl fest und läßt sich aus Aceton umkristallisieren.

Fp 217-218°C fleischfarbene Kristalle

$C_{14}H_{12}N_2O_2$	MG	240,264		
Ber.:	C	69,99	H	5,03
			N	11,66
Gef.:	C	69,90	H	5,18
			N	11,69

IR-Spektrum: 2260 cm^{-1} -CN
1740 cm^{-1} -C=O

^1H -NMR-Spektrum in CDCl_3 :

$\delta(\text{ppm}) = 7.47$ (s, 5H, aromatisch)

4.13 (q, J = 7 Hz, 2H, $-\text{COO}-\text{CH}_2-$)

3.95 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$)

1.15 (t, J = 7 Hz, 3H, $-\text{CH}_3$)

Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ bei $m/e = 240$

Anmerkung: Beim Versuch das Öl zu destillieren, war Polymerisation im Destillationskolben eingetreten, so daß nur sehr wenig purpurfarbenes Öl mit einem $\text{Kp}_{0,05}$ $160-170^\circ\text{C}$ erhalten werden konnte.

2-Carbethoxy-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-on 68

Eine Suspension aus 25g Natriumhydrid (80%ige ölige Suspension; mit Petrolether ölfrei gewaschen) und 150ml trockenes THF wird zum Sieden erhitzt. Zu dem siedenden Gemisch wird eine Lösung aus 33g (0,225 mol) α -Tetralon und 330ml trockenem THF getropft.

Nachdem noch eine halbe Stunde erhitzt worden ist, werden 0,457 mol Diethylcarbonat dazugetropft und anschließend weitere 2 Tage gekocht. Nach dem Abkühlen wird mit 36ml konz. Essigsäure vorsichtig hydrolysiert und 3 mal mit je 70ml Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten Etherphasen werden mit gesättigter Salzlösung neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, am Rotavapor eingeeengt und der Rückstand destilliert.

Ausbeute: 38,2g (77,6 %) Lit.⁶⁵ : 85%
gelbes Öl

$\text{Kp}_{0,18}$ $121-124^\circ\text{C}$

$\text{Kp}_{0,2}$ 109°C

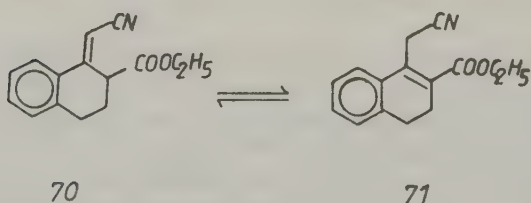
$n_D^{20} = 1,5654$

DC: Rf = 0,75 (Fl. 8)

¹H-NMR-Spektrum in CDCl₃:

δ (ppm) = 12.57 (s, 0,56 H, ergibt D₂O-Austausch)
 8.19-7.20 (m, 4H, aromatisch)
 4.33 (q, J= 7Hz, 2H, -COO-CH₂-)
 3.58 (t, J= 7Hz, 0,42 H, H-2)
 3.13-2.33 (m, 4H, H-3, H-4)
 1.33 und 1.27 (jeweils t, J= 7Hz,
 insgesamt 3H, -CH₂-CH₃)

2-Carbethoxy-1-cyanomethylen-1,2,3,4,-tetrahydronaphthalin,



Zu einer Suspension aus 1,7g Natriumhydrid (80%ige ölige Suspension) in 90ml trockenem Dimethoxyethan werden 10g (56 mmol) Cyanomethylphosphonsäurediethylester getropft. Wenn die Gasentwicklung beendet ist, werden 10g (46 mmol) α -Tetralonester **68** dazuge-
 tropft und 8 Stunden zum Sieden erhitzt. Anschließend wird mit 30ml Wasser hydrolysiert und 3 mal mit je 50ml Ether ausgeschüttelt. Die etherischen Phasen werden getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand

wird der Wasserdampfdestillation unterworfen. Aus dem Destillat (~ 31) lassen sich mit Ether 9,2g farbloses Öl gewinnen, das größtenteils aus nicht umgesetztem Ausgangsprodukt und einem weiteren Umsetzungsprodukt besteht. Der wässrige Rückstand wird mit Ether extrahiert, die vereinigten Etherphasen getrocknet und am Rotavapor eingedunstet.

Ausbeute: **2g** (18 %)

braunes Öl

Nach Zugabe von etwas Ethanol kristallisieren

800mg leicht bräunliche Kristalle durch.

DC: $R_F = 0,23$ (Fl. 8)

IR-Spektrum des Öls: 2220 und 2260 cm^{-1} -CN
1700 und 1750 cm^{-1} -C=O

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Öls in CDCl_3 :

δ (ppm) = 7.53-7.23 (m, 4H, aromatisch)
5.97 (s, 0,4 H, olefinisch)
4.37 (q, $J = 7\text{Hz}$, 2H, -COO-CH₂-)
4.17 (s, 0,5 H, -CH₂-CN)
2.73 (s, unten verbreitert, 3H)
1.50-1.07 (m, 5H)

IR-Spektrum der Festsubstanz: 2260 cm^{-1} -CN
1690 cm^{-1} -C=O
1615 cm^{-1} -C=C-

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Festsubstanz in CDCl_3 :

δ (ppm) = 7.57-7.23 (m, 4H, aromatisch)
4.37 (q, $J = 7\text{Hz}$, 2H, -COO-CH₂-)
4.16 (s, 2H, -CH₂-CN)
2.73 (breites s, 4H, H-3, H-4)
1.37 (t, $J = 7\text{Hz}$, -CH₂-CH₃)

$C_{15}H_{15}NO_2$ MG 241,29
Fp 72-75°C (Ethanol) weiße Kristalle
Ber.: C 74,66 H 6,27 N 5,80
Gef.: C 74,35 H 6,18 N 5,80

Massenspektrum des Öls:

Molekülpeak M^+ bei $m/e = 241$

2-Carbethoxy-1-ethyloxo-3,4-dihydronaphthalin als
Nebenprodukt der Wasserdampfdestillation⁷²

Säulenchromatographische Auftrennung des Öls, das aus dem Wasserdampfdestillat gewonnen wurde:

FM: 460ml Hexan/40ml Ethylacetat

Ausgangsprodukt und neu entstandenes Reaktionsprodukt lassen sich gut von einander abtrennen.

OD: $RF = 0,30$ (Fl. 8)

IR-Spektrum: 1730 und 1680 cm^{-1} -C=O
1600 cm^{-1} Doppelbindungsbande

1H -NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

δ (ppm) = 8.20-8.03 (m, 1H, H-8)
7,50-7,20 (m 3H, aromatisch)
4.19 (q $J = 7Hz$, 2H, -COO-CH₂-)
3.17-0.87 (m, insgesamt 12H)

Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ bei $m/e = 241$

1-Methoxymethylen-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 76

Der Versuch wurde unter Stickstoff durchgeführt. Zur Entfernung geringer Mengen von Sauerstoff leitet man durch eine Waschflasche, die mit einer Lösung von 2g Pyrogallol und 6g Kaliumhydroxid in 50ml Wasser gefüllt ist. Anschließend wird das Gas mit konz. Schwefelsäure und Calciumchlorid getrocknet.

Zu einer Suspension aus 17,4g (51,3 mmol) Methoxymethyltriphenylphosphon.Cl und 60ml trockenem t-Butylmethylether werden bei -10°C 6g festes Kal.-t.-butylat gegeben. Der Ansatz wird langsam orange. Nachdem weitere 30 Minuten bei 0°C gerührt worden war, wird eine Lösung von 5g (34,25 mmol) α -Tetralon in 30ml t-Butylmethylether langsam zugetropft. Nach einer Stunde Rühren bei 0°C wird die erdbeerfarbene Suspension mit 50ml 5%iger Natriumhydrogencarbonatlösung und 50ml Wasser hydrolysiert. Die weinrote Lösung wird 3 mal mit je 80ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden getrocknet und im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird in 100ml warmen n-Hexan suspendiert und dann mit Eiswasser gekühlt. Triphenylphosphinoxid fällt aus, welches nach einiger Zeit abfiltriert wird. Nachdem das n-Hexan im Vakuum entfernt worden war, wird das bräunliche Öl destilliert

Ausbeute: 5,5g (93,2%)
leicht gelbliches Öl

DC: Rf = 0,73 (Fl. B)

Rf = 0,39 "

Kp_{0,2} 92-105 $^{\circ}\text{C}$

^1H -NMR-Spektrum in CDCl_3 :

δ (ppm) = 7.53-7.07 (m, 4H, aromatisch)

6.63-6.07 (jeweils t, J = 1Hz, insgesamt
1H, olefinisch)

3.67 (s, 3H, $-\text{CH}_3$)

2.90-1.63 (m, 6H)

1,2,3,4-Tetra,orc-1-naphthylcarboxaldehyd: 77

1-Cyanomethyl-1-methyl-2-tetralon 78

5g (31,2 mmol) 1-Methyl-2-tetralon in 30 ml trockenem Dimethoxyäther werden langsam zu einer Suspension aus 500mg Natriumazid (80 %ige Suspension in Öl) in 10ml Dimethoxyethan unter Stickstoffbegasung getropft und die Mischung 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen werden 2,4g Chloroacetonitril in 10ml Dimethoxyethan hinzugefügt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Suspension (milch, milchig) mit 100ml Ether verdünnt und nacheinander mit 50ml 2n-Natriumacetat- und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird der Ether im Vakuum entfernt und der rotebraune Rückstand destilliert.

Ausbeute: 3,8g (56,3 %)
zähes, gelbes Öl

Kp_{0,3} 140-145 °C

C₁₃H₁₃NO MG 199,25

DC: Rf = 0,22 (Fl. 9)

IR-Spektrum: 2275 cm⁻¹ -CN
1720 cm⁻¹ -C=O

¹H-NMR-Spektrum in CDCl₃:

δ (ppm) = 7.45-7.28 (m, 4H, aromatisch)
3.30-2.62 (m, 6H)
1.49 (s, 3H, -CH₃)

Massenspektrum:

Molekülpeak M⁺ bei m/e = 199

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Fp 145°C (Ethanol)

C₂₀H₁₉N₅O₄ MG 393,4

Ber.: C 61,06 H 4,87 N 17,8

Gef.: C 61,03 H 4,86 N 17,44

2-Cyano-1-cyanomethyl-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-
2-naphthol 79

500mg (2,5 mmol) 1-Cyanomethyl-1-methyl-2-tetralon 78 werden in 15ml Ethanol und 3,5ml Eisessig gelöst und dann langsam 3g Kaliumcyanid in kleineren Portionen hinzugefügt. Nachdem noch 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, wird die weiße Suspension mit Eiswasser hydrolysiert und über Nacht stengelassen. Ein weißer Niederschlag scheidet sich ab, der abgenußt und noch mit wenig Wasser und Petrolether nachgewaschen wird.

Ausbeute: 400mg (71 %)
weißes Pulver

Fp 62-66°C

DC: Rf = 0,11 (Fl. 9)

C₁₄H₁₄N₂O MG 226,28

IR-Spektrum: 3380 cm⁻¹ scharfe OH-Bande
2250 cm⁻¹ -CN

Massenspektrum:

Molekülpeak M⁺ bei m/e = 226

Fragment bei 208 (H₂O-Abspaltung)

Anmerkung: Anstatt wie oben angegeben, wurde ein Ansatz 1/2 Stunde lang zum Sieden erhitzt. Dabei konnte jedoch kein festes Cyanhydrin isoliert werden.

Versuche, das weiße Pulver zu kristallisieren schlugen leider fehl

Das gebildete Cyanhydrin ist sehr instabil, so daß eine Dehydratisierung nicht möglich war.

1-Carbethoxymethyl-1-methyl-2-tetralon 83

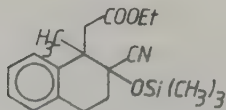
6) Mit Natriumamid konnten bessere Ausbeuten erzielt werden:

Zu einer siedenden Suspension von 3,2g Natriumamid in 40ml absolutem Ether werden langsam 10g (62,5 mol) 1-Methyl-2-tetralon **30** in 20ml abs. Ether und 10ml Benzol dazugetropft. Die Mischung wird solange erwärmt, bis kein Ammoniak mehr entweicht. Dann werden 19g Bromessigsäureethylester in 20ml Ether dazugetropft und die entstandene Lösung weitere 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 100ml Wasser hydrolysiert und die organische Phase abgetrennt. Diese wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und dann der Rückstand im Hochvakuum destilliert.

Ausbeute: 16,1g (87 %)
farbloses, zähes Öl

Die chemischen und spektroskopischen Daten entsprechen denen des vorangegangenen Versuches.

1-Carboethoxymethyl-2-cyano-1-methyl-2-trimethylsilyl-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin 84



21,4g (67 mmol) 1-Carboethoxymethyl-1-methyl-2-tetralon
83 , 9,5g Trimethylsilylcyanid und eine katalytische
 Menge an Zinkiodid werden unter Rühren 1 1/2 Stunden
 auf 65°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz
 mit 150ml Ether verdünnt und die Etherphase mit ge-
 sättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem
 Trocknen der etherischen Lösung mit Natriumsulfat,
 wird diese am Rotavapor eingeengt und der verbleibende
 Rückstand einer Hochvakuumdestillation unterworfen.

Ausbeute: 24,0g (80 %)

zähes Öl, schwach gelb gefärbt

Kp_{0,2} 155-161°C

n_D^{25,5} = 1,5069

DC: Rf = 0,59 (Fl. 9)

C₁₉H₂₇NO₃Si MG 345,52

Ber.: C 66,05 H 7,88 N 4,05

Gef.: C 65,79 H 7,93 N 4,23

¹H-NMR-Spektrum in CDCl₃:

δ (ppm) = 7.30-7.12 (m, 4H, aromatisch)

3.95 (q, J= 7Hz, 2H, -COO-CH₂-)

3.30-2.20 (m, 6H)

1.82 (s, 3H, -CH₃)

1.08 (t, J= 7Hz, 3H, -COO-CH₂-CH₃)

0,32 (breites s, 9H, -Si(CH₃)₃)

Massenspektrum:

Molekülpeak M⁺ bei m/e = 345

2-Aminomethyl-1-(2-Hydroxyethyl)-1'-naphthyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthol 85

Unter Stickstoffbegasung werden 6,1g (17,7 mmol) der Silyl-Verbindung 84 in 20ml absoluten Ether zu einer Suspension von 1,15g Lithiumaluminiumhydrid in 20ml Ether getropft (Rückflußkühlung). Nachdem über Nacht bei Raumtemperatur gerührt wurde, wird der Ansatz vorsichtig mit 5ml Wasser hydrolysiert. Eine Zugabe von 5ml 2n-Natronlauge bewirkt, daß der Niederschlag besser zusammenklumpt, so daß er gut abgesaugt werden kann. Die erhaltene Lösung wird mit 2n-Salzsäure angesäuert und 1 mal mit 50ml Ether gewaschen. Anschließend alkalisiert man mit 6n-Natronlauge, schüttelt 3 mal mit je 70ml Ether aus, trocknet über Natriumsulfat und engt am Rotationsverdampfer ein.

Ausbeute: 2,5g (60 %)

gelbes, zähes Öl, das langsam durchkristallisiert

Fp 109-111°C weiße Kristalle

DC: Rf = 0,19 (Fl.6)

C₁₄H₂₁NO₂ MG 235,33

Ber.: C 71,45 H 8,99 N 5,95

Gef.: C 71,50 H 9,02 N 5,94

IR-Spektrum: 3380 cm⁻¹ breite Bande: -OH, -NH₂
1580-1650 cm⁻¹ -NH₂-Deformations-
schwingungen
1260 cm⁻¹ -OH

¹H-NMR-Spektrum in CCl₃:

δ (ppm) = 7.25-7.08 (m, 4H, aromatisch)

3.77-3.50 (m, 2H, R-CH₂-OH)

3.37-2.63 (m, insgesamt 8H, Integration
nach D₂O-Austausch um 4H
verringert; darunter H-4 und

bei 2.70 d, $J = 4\text{ Hz}$ für $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$)
2.43-1.67 (m, 4H, H-3 und $\text{R}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$)
1.33 (s, 3H, $-\text{CH}_3$)

Massenspektrum:

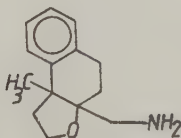
Molekülpeak M^+ bei $m/e = 235$

Fragment bei 205 ($-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ -Abspaltung)

" bei 187 (H_2O -Abspaltung)

" bei 169 (H_2O -Abspaltung)

3a-Aminomethyl-9b-methyl-1,2,3a,4,5,9b-hexahydro-naphtho[2,1-b]furan 90



A) Aus 85 mit konz. Schwefelsäure/Eisessig:

0,5g (2 mmol) Aminoalkohol 85 werden in 7ml Eisessig gelöst, mit 2,5ml konz. Schwefelsäure versetzt und 15 Minuten auf 70°C erhitzt. Danach wird mit 6n-Natronlauge alkalisiert und 2 mal mit je 50ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt.

Ausbeute: 400mg (87 %)

gelbliches Öl (DC-sauber)

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}$ MG 217

DC: $R_f = 0,58$ (Fl. 6)

IR-Spektrum: 3310 und 3390 cm^{-1} $-\text{NH}_2$
 1580 cm^{-1} $-\text{NH}_2$

^1H -NMR-Spektrum in CDCl_3 :

δ (ppm) = 7.40-6.99 (m, 4H, aromatisch)
 3.90-1.50 (m, insgesamt 12H, Integration
 nach D_2O -Austausch um 2H ver-
 ringert)
 1.32 (s, 3H, $-\text{CH}_3$)

^{13}C -NMR-Spektrum in CDCl_3 :

Signal-Nr.	δ (ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Berechnet	Zuordnung
1	142,65	s	143,39	9a
2	136,16	s	136,1	5a
3	127,98	d	129,1	6
4	127,46	d	125,7	8
5	125,91	d	125,3	7
6	125,28	d	125,1	9
7	83,51	s	85,0	3a
8	64,70	t	60,7	2
9	46,92	t	46,5	$-\text{CH}_2-\text{NH}_2$
10	46,80	s		9b
11	41,41	t		4
12	25,14	t		
13	24,99	t		
14	23,32	q		$-\text{CH}_3$

Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ bei $m/e = 217$

Fragment bei 187 ($-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ -Abspaltung)

Hinsberg-Trennung: im alkalischen löslich

p-Toluolsulfonamid: $\text{Fp } 144^\circ\text{C}$

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$ MG 339,5

Ber.: C 74,29 H 7,42 N 4,12

Gef.: C 74,14 H 7,44 N 4,39

Die aufgeführten spektroskopischen Daten gelten
 auch für die Endprodukte der Versuche B und C.

B) Mit Thionylchlorid:

0,7g (3 mmol) Aminoalkohol **85** werden in 10ml Chloroform, gesättigt mit Chlörwasserstoff, gelöst. Jetzt werden 0,9g Thionylchlorid unter Eiskühlung zugetropft und dann 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Nachdem das Lösungsmittel am Rotavapor so weit wie möglich entfernt ist, wird mit 6n-Natronlauge alkalisiert und 3 mal mit je 50ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden getrocknet und dann im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 600mg (92 %) bräunliches Öl

C) Mit Toluol/Oxalsäure:

300mg (1,3 mmol) Aminoalkohol **85** , 0,5g Oxalsäure und 40ml Toluol werden 3 Stunden am Wasserabscheider erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Toluol entfernt, der Rückstand mit 10ml Wasser und 10ml 2n-Natronlauge versetzt und mit Ether mehrmals extrahiert. Die Extrakte werden getrocknet und der Ether entfernt.

Ausbeute: 100mg (36 %) farbloses Öl

10b-Methyl-4a-trimethyl-silyloxo-3,4,4a,5,6,10b-hexahydrobenzo[f]isochinolin-2(1H)-on **93**

1g (2,9 mmol) **84** , 10ml Eisessig, 180mg Pd/C 5% werden 9 Stunden bei 50°C und 3 atm. Anfangsdruck hydriert. Anschließend wird der Katalysator abgetrennt, mit 6n-Natronlauge alkalisiert und mehrere Male mit Chloroform extrahiert. Man trocknet die vereinigten Extrakte mit Natriumsulfat und rotiert das Lösungsmittel am Rotavapor ab.

Ausbeute: 850mg gelbes Öl, aus dem sich über Nacht
150mg (17,3 %) farblose Kristalle
abscheiden

Fp 168°C (mit Ether nachgewaschen)

DC: Rf = 0,18 (Fl. **1**)

$C_{17}H_{25}NO_2Si$ MG 303,46
 Ber.: C 67,28 H 8,30 N 4,61
 Gef.: C 67,26 H 8,31 N 4,63

IR-Spektrum: 3080 und 3200 cm^{-1} sekundäres Amid
 1650 cm^{-1} Sechsringlactam

1H -NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

δ (ppm) = 7,23 (verbreitertes s, 5H, aromatisch,
 Integration nach D_2O -Austausch
 um 1H verringert)

3.53-3.41 (m, 2H, H-4)

3.19-2.83 (m, 4H, H-6, H-1)

2.13-1.80 (m, 2H, H-5)

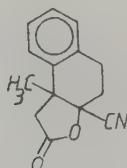
1.30 (s, 3H, $-CH_3$)

0,25 (breites s, 9H, $-Si(CH_3)_3$)

Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ bei $m/e = 303$

3a-Cyano-9b-methyl-3a,4,5,9b-tetrahydronaphtho[2,1-b]
furan-2(1H)-on 94



10g (29 mmol) 1-Carbethoxymethyl-2-cyano-1-methyl-2-trimethylsilyloxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin **84** in 40ml THF gelöst und 10ml 3n-Salzsäure werden 5 Stunden auf 60°C erhitzt. Der Ansatz wird nach dem Erkalten mit 50ml Wasser verdünnt und 3 mal mit je 100ml Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten etherischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Öl wird nach Zugabe von etwas Ether sofort fest. Die ausgefallenen Kristalle werden abgenutscht und mit Ether nachgewaschen.

Ausbeute: 4,6g (70 %)
weiße Kristalle (analysenrein)

Fp 121 °C

DC: Rf = 0,31 (Fl. **9**)

C ₁₄ H ₁₃ NO ₂	MG 227,26		
Ber.: C 73,99	H 5,77	N 6,16	
Gef.: C 73,91	H 5,64	N 6,19	

IR-Spektrum: 1690 cm⁻¹ Lacton-Bande

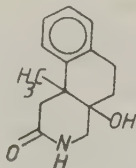
¹H -NMR-Spektrum in CDCl₃:

δ (ppm) = 7.33-7.15 (m, 4H, aromatisch)
3.13-2.83 (m, insgesamt 4H, H-5, und bei 2.95 s, 2H, H-1)
2.53-2.27 (m, 2H, H-4)
1.75 (s, 3H, -CH₃)

Massenspektrum:

Molekülpeak M⁺ bei m/e = 227

4a-Hydroxy-10b-methyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydro-
benzo[f]isochinolin-2(1H)-on 95



5g (22 mmol) Lacton **94** werden in 40ml Eisessig p.a. gelöst, mit 300mg Platinoxid versetzt und 6 Stunden bei Raumtemperatur und 3,05 atm. hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und der Eisessig am Rotavapor so weit wie möglich entfernt. Das gelbliche Öl wird mit 100ml Wasser verdünnt, mit Natriumcarbonat vorsichtig alkalisch gemacht (Gasentwicklung !) und 3 mal mit je 150ml Chloroform gut ausgeschüttelt. (der erste Extrakt kann manchmal trüb sein) Nach dem Trochnen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, dabei erhält man 4,5g amorphes Xerosol. Das schaumartige Rohprodukt wird in wenig Ethylacetat gelöst. Man läßt über Nacht stehen und nutschts anschließend das ausgefallene weiße Lactam ab.

Ausbeute: 1,75g (35 %)

weißes, kristallines Produkt (analysenrein)

Fp 181-184 °C

DC: RF = 0,05 (Fl. **1**)

RF = 0,30 (Fl. **3**)

C₁₄H₁₇NO₂

MG 231,29

Fp 181-182 °C (Ethylacetat)

Ber.: C 72,70 H 7,41 N 6,05

Ger.: C 72,57 H 7,41 N 6,1

IR-Spektrum: 3310 und 3400 cm⁻¹ -OH, sek. Amid
1625 und 1655 cm⁻¹ breite Lactam Bande

¹H-NMR-Spektrum in CDCl₃:

δ(ppm) = 7.20 (s, unten breit, 5H, aromatisch,
Integration nach D₂O-Austausch um
1H vermindert, -NH-CO-)

3.79-2.77 (breites s, 1H, ergibt D₂O-
Austausch)

3.19-2.77 (m, insgesamt 6H, davon bei
3.19 angenähertes s, 2H, H-4,
2.80 s, 2H, H-1)

2.02-1.63 (m, 2H, H-5)

1.22 (s, 3H, -CH₃)

¹H-NMR-Spektrum in d₆-DMSO:

δ(ppm) = 7.50-7.38 (breites s, ergibt D₂O-Aus-
tausch, -NH-CO-)

7.25-7.08 (m, 4H, aromatisch)

4.67 (s, 1H, ergibt D₂O-Austausch)

3.22-3.10 (m, 2H, H-4)

2.99-2.72 (m, 2H, H-6)

2.58 (s, unten verbreitert, 2H, H-1)

2.00-1.63 (m, 2H, H-5)

1.15 (s, 3H, -CH₃)

¹³C-NMR-Spektrum in CDCl₃:

Signal-Nr.	δ(ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Berechnet	Zuordnung
1	172,66	s	173,0	2
2	142,09	s	143,39	10a
3	133,76	s	136,1	6a
4	128,98	d	129,2	7
5	126,5	d	125,7	9
6	126,1	d	125,3	8
7	125,46	d	125,1	10
8	69,15	s	67,95	4a
9	50,34	t	54,0	4
10	40,32	t	37,3	1
11	39,83	s		10b
12	29,26	q		-CH ₃
13	27,29	t	28,13	5
14	24,72	t	26,03	6

Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ bei $m/e = 231$

Fragment bei 213 (H_2O -Abspaltung)

4a-Hydroxy-10b-methyl-1,4,4a,5,6,10b-hexahydro-2H-naphtho[2,1-c]pyran-2-on 96

Die Mutterlauge der Hydrierung, aus der das feste Lactam 95 abgetrennt wurde, wird im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Xerosol ($\sim 2,6g$) wird säulenchromatographisch aufgetrennt. Als Fließmittel eignet sich Chloroform.

Die 1. Fraktion (oberster Punkt auf der DC; gibt einen schwachen Dragendorff) wird nicht weiter aufgearbeitet, da das 1H -NMR-Spektrum keine anguläre Methylgruppe mehr enthält. Die 2. Fraktion (mittlerer Punkt auf der DC) wird gesammelt und das Fließmittel im Vakuum entfernt. Man erhält ein farbloses Öl, das sehr schnell durchkristallisiert.

Ausbeute: 800mg (16% bezogen auf eingesetztes Ausgangsprodukt)

weiße Festsubstanz

Fp 124-126 °C

DC: Rf = 0,27 (Fl. 1)

$C_{14}H_{16}O_3$ MG 232,26

Ber.: C 72,39 H 6,94 N 0

Gef.: C 72,30 H 7,08 N 0,35

IR-Spektrum: 3420 cm^{-1} scharfes -OH
1740 cm^{-1} -C=O-

1H -NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

δ (ppm) = 7.33-7.15 (m, 4H, aromatisch)

4.03 (d, J = 9Hz, 1H, Teil eines AB-Systems H-4)



- 3.70 (d, J= 9Hz, Teil des AB-Systems, 1H
H-4.)
- 3.66-3.67 (stark verbreitertes s, 1H,
ergibt D₂O-Austausch)
- 3.17 (d, J= 17Hz, 1H, Teil eines AB-Systems
H-1)
- 2.81 (d, J= 17Hz, Teil des AB-Systems, 1H,
H-1)
- 3.03-2.73 (m, 2H, H-6)
- 2.03-1.67 (m, 2H, H-5)
- 1.57 (s, 3H, -CH₃)

¹³C-NMR-Spektrum in CDCl₃:

Signal-Nr.	δ (ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Berechnet	Zuordnung
1	176,62	s	175,2	2
2	141,58	s	143,39	10a
3	134,67	s	136,1	6a
4	128,52	d	129,2	7
5	127,95	d	125,7	9
6	127,10	d	125,3	8
7	126,34	d	125,1	10
8	88,96	s		4a
9	66,70	t	69,2	4
10	46,38	t		1
11	44,98	s	10b	10b
12	24,81	t		5/6
13	24,32	t		5/6
14	23,99	q		-CH ₃

Massenspektrum:

Molekülpeak M⁺ bei m/e = 232

Fragment bei 214 (H₂O-Abspaltung)

4a-Hydroxy-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydro-
benzo[*f*]isochinolin 98

Zu einer Suspension aus 900mg Lithiumaluminiumhydrid und 20ml trockenem Dioxan werden 1,6g (6,93 mmol) Lactam **95** in 30ml Dioxan getropft und dann bei 110°C 35 Stunden lang gerührt. Der fleischfarbene Ansatz wird mit 2,5 ml Wasser und 0,5ml 2N-Natronlauge vorsichtig unter Eiskühlung hydrolysiert (großer Überschuß an Lithiumaluminiumhydrid!) und mit 50ml Chloroform verdünnt. Der zusammengeballte Niederschlag wird abgenutscht. Die erhaltene Lösung wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und danach am Rotavapor eingeeengt. Man erhält 1,45g (97%) schwach gelbliches Öl, aus dem nach Verdünnen mit etwas Ether ein weißes Festprodukt auskristallisiert.

Ausbeute: 1,2g (84 %)
 weiße Kristalle

Fp 134 °C (Ether)

DC: Rf = 0,27 (Fl. **5**)

C₁₄H₁₉NO MG 217,31

Ber.: C 77,38 H 8,81 N 6,44

Gef.: C 77,39 H 8,75 N 6,53

¹H-NMR-Spektrum in CDCl₃:

δ (ppm) = 7.18 (s, 4H, aromatisch)

3.23-1.57 (m, 12H, Integration nach D₂O-
Austausch um 2H vermindert)

1.25 (s, 3H, -CH₃)

Massenspektrum:

Molekülpeak M⁺ bei m/e = 217

Fragment bei 199 (H₂O-Abspaltung)

Gemisch durch Dehydratisierung von 4a-Hydroxy-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[f]isochinolin 98 :

4a-Methyl-2,3,4,4a,5,6,-hexahydrobenzo[f]isochinolin 100

10b-Methyl-1,2,3,4,6,10b-hexahydrobenzo[f]isochinolin 99

A) Mit konz. Schwefelsäure/Eisessig:

1,8g (8,3 mmol) Alkohol **98** werden in 18ml Eisessig gelöst und mit 7ml konz. Schwefelsäure versetzt. Man erwärmt die braune Lösung 30 Minuten auf 75°C. Anschließend alkalisiert man mit 6N-Natronlauge und schüttelt die milchige Phase 3 mal mit je 100ml Ether aus. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat werden die vereinigten Etherextrakte im Vakuum einrotiert.

Ausbeute: 1,5g (91 %)

gelbbraunes Öl, bestehend aus zwei Komponenten

DC: Rf = 0,72 (Fl. 5) 1. Produkt (starke Löschung)

Rf = 0,42 (") 2. Produkt

Säulenchromatographische Auftrennung:

Fließmittel: 380ml Chloroform/30ml Methanol/2ml Ammoniak

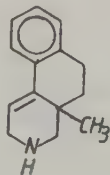
1. Fraktion: 600mg (40 %)

leicht bräunliche Öl

C₁₄H₁₇N MG 199,15

Es handelt sich dabei um

4a-Methyl-2,3,4,4a,5,6-hexahydrobenzo[f]isochinolin



100

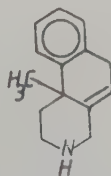
2. Fraktion: 550mg (37 %)

bräunliches Öl

C₁₄H₁₇N MG 199,5

Es handelt sich dabei um

10b-Methyl-1,2,3,4,6,10b-hexahydrobenzo[f]isochinolin



99

4a-Methyl-2,3,4,4a,5,6-hexahydrobenzo[Cr]isochinolin 100

¹H-NMR-Spektrum in CDCl₃:

δ (ppm) = 7.63-7.40 (m, 1H, aromatisch, H-10)
 7.30-7.13 (m, 3H, aromatisch)
 6.13 (t, J= 3Hz, 1H, olefinisch, H-1)
 3.57 (d, J= 3Hz, 2H, H-2)
 3.27-2.48 (m, insgesamt 5H, Integration
 nach D₂O-Austausch um 1H ver-
 ringert, H-4, H-6)
 1.67-1.43 (m, 2H, H-5)
 1.10 (s, 3H, -CH₃)

¹³C-NMR-Spektrum in CDCl₃:

Signal-Nr.	δ (ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Berechnet	Zuordnung
1	139,13	s	139,65	10a
2	134,88	s		
3	133,70	s		
4	129,00	d		
5	126,67	d		
6	125,83	d		
7	124,19	d		
8	119,47	d	121,53	1
9	57,19	t	59,75	4
10	46,59	t	46,7	2
11	34,02	t	33,17	5
12	32,64	s	33,45	4a
13	25,30	t	26,03	6
14	21,96	q		-CH ₃

Massenspektrum:

Molekülpeak M⁺ bei m/e = 199

Hydrochlorid: Fp 242- 244⁰C (Ethanol/Ether)

C₁₄H₁₆NCL MG 235,758

Ber.: C 71,32 H 7,69 N 5,94

Gef.: C 71,06 H 7,75 N 6,14

10b-Methyl-1,2,3,4,6,10b-hexahydrobenzo[f]isochinolin 99

¹H-NMR-Spektrum in CDCl₃:

δ(ppm) = 7.30-7.12 (m, 4H, aromatisch)
 5.65 (angenähertes t, J = 3Hz, 1H,
 olefinisch)
 3.53-3.32 (m, 4H, H-4 und H-6)
 3.23-2.99 (m, 2H, H-2)
 2.72 (breites s, 1H, ergibt D₂O-Austausch)
 2.23-1.57 (m, 2H, H-1)
 1.40 (s, 3H, -CH₃)

¹³C-NMR-Spektrum in CDCl₃:

Signal-Nr.	δ(ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Berechnet	Zuordnung
1	144,27	s	140,86	4a
2	139,15	s		10a
3	132,19	s		6a
4	127,86	d		7
5	126,10	d		9
6	125,37	d		8
7	124,86	d		10
8	117,50	d	120,03	5
9	50,53	t	51,28	4
10	43,41	t	42,84	2
11	40,69	t	39,03	1
12	36,83	s	34,06	10b
13	29,17	t	29,89	6
14	26,41	q		-CH ₃

Massenspektrum:

Molekülpeak M⁺ bei m/e = 199

Hydrochlorid: Fp 245 °C (Ethanol/Ether)

C₁₄H₁₅NCL MG 235,754

ber.: C 71,32 H 7,69 N 5,94

Gef.: C 71,24 H 7,74 N 5,92

B) Mit Polyphosphorsäure:

200mg Alkohol **98** wurden mit 2,4g Polyphosphorsäure unter Rühren 1 Stunde auf 140°C erhitzt.

Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man

150mg (63,3 %) gelbliches Öl

Es handelte sich dabei überwiegend um das nicht erwünschte Umlagerungsprodukt. (spektroskopische Daten identisch mit denen auf S.200)

3,4a-Dimethyl-2,3,4,4a,5,6-hexahydrobenzo[f]isochinolin **102**

350mg (1,8 mmol) Umlagerungsprodukt **100** werden in 15ml Methanol gelöst und mit 1,25ml Formaldehyd und 700mg Natriumcyanoborhydrid versetzt. Der Ansatz wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei der pH-Wert mit 2N-Essigsäure auf pH 5-6 eingestellt wird. Anschließend wird mit 2N-Salzsäure hydrolysiert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird mit 50ml Wasser verdünnt und einmal mit 80ml Ether ausgewaschen. Nach dem Alkalisieren mit 2N-Natronlauge wird 3 mal mit je 80ml Ether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und der Ether im Vakuum abrotiert.

Ausbeute: 260mg (68,4 %)

gelbes Öl

$C_{15}H_{19}N$ MG 213

DC: $n_D^{20} = 0,86$ (Fl. **5**)

1H -NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

δ (ppm) = 7.67-7.40 (m, 1H, H-10)

7.23-7.10 (m, 3H, aromatisch)

6.00 (q, J = 2Hz, 1H, olefinisch)

3.67-1.45 (m, insgesamt 11H, davon bei
2,37 s, 3H, -N-CH₃)

1.17 (s, 3H, -CH₃)

Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ bei $m/e = 213$

Methoiodid: Fp 216-219°C

C₁₆H₂₂N₁ MG 355,259

Ber.: C 54,09 H 6,24 N 3,94

Gef.: C 53,99 H 6,35 N 3,93

3,4a-Dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[fl
isochinolin (cis/trans-Gemisch) 103

350mg (1,76 mmol) Olefin 102 in 6ml Ethanol werden mit 700mg kleingeschnittenem Natrium versetzt. (Rückflußkühlung) Später werden nochmals 7ml Ethanol und 600mg Natrium dazugegeben. Wenn kein Natrium mehr vorhanden ist, wird mit 10ml Wasser hydrolysiert und der Ethanol so weit wie möglich im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird 3 mal mit je 70ml Ether extrahiert, die etherische Phase getrocknet und am Rotavapor eingeengt.

Ausbeute: 350mg (99 %)

braunes Öl

C₁₅H₂₁N MG 215

DC: Rf = 0,74 (Fl. 5)

Säulenchromatographische Reinigung:

Fließmittel: Chloroform

Ausbeute: 270mg schwach bräunliches Öl

Gaschromatographische Auftrennung:

cis 35,45 % trans 64,5 %

¹H-NMR-Spektrum in CDCl₃:

δ(ppm) = 7.06 und 7.02 (jeweils s, insgesamt 4H,
aromatisch)

3.03-1.25 (m, insgesamt 14H, davon bei
2.23 und 2.21 jeweils s, 3H, -N-CH₃)

0.87 und 0.85 (jeweils s, 3H, -CH₃)

Massenspektrum:

Molekülpeak M⁺ bei m/e = 215

4a-Methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[f]isochinolin101

350mg (1,76 mmol) Olefin100 in 15ml Eisessig, versetzt mit 150mg Pd/C 5%, werden bei Raumtemperatur hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wird der Katalysator abgenutscht, mit 6N-Natronlauge alkalisiert und die milchige Lösung 3 mal mit je 80ml Ether extrahiert. Die etherischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 230mg (65,7 %)

bräunliches Öl

C₁₄H₁₉N MG 201

DC: Rf = 0,28 (Fl. 5)

¹H-NMR-Spektrum in CDCl₃:

δ(ppm) = 7.15 (s, 4H, aromatisch)

3.07-1.23 (m, insgesamt 12H, Integration nach D₂O-Austausch um 1H verringert)

0.83 (s, 3H, -CH₃)

¹³C-NMR-Spektrum in CDCl₃:

Signal-Nr.	δ(ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Berechnet	Zuordnung
1	130,70	s		10a
2	135,79	s		6a
3	128,58	d.		7
4	125,40	dd		8,9
5	124,25	d		10
6	59,16	t	61,04	4
7	47,19	t	47,39	2
8	44,53	d	45,25	10b
9	34,80	t	35,19	5
10	32,21	s	29,15	4a
11	25,51	t	26,46	1
12	25,11	t	26,03	6
13	15,33	q		-CH ₃

Massenspektrum:

Molekülpeak M⁺ bei m/e = 201

Hydrochlorid: Fp 276-280°C

C₁₄H₂₀NCL MG 237,774

Ber.: C 70,72 H 8,48 N 5,89

Gef.: C 70,94 H 8,21 N 5,94

trans-3,4a-Dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydro-
benzo[f]isochinolin 103

220mg (1,1 mmol) sekundäres Amin 101, 10ml Methanol,
0,83ml Formaldehyd und 470mg Natriumcyanoborhydrid
werden 18 Stunden bei Raumtemperatur und bei pH 5-6 gerührt.
(mit 2N-Essigsäure einstellen). Es wird mit 5ml 2N-
Salzsäure hydrolysiert und das Methanol abgezogen.
Danach wird der mit Wasser verdünnte Rückstand einmal
mit Ether ausgewaschen. Anschließend wird mit 2N-
Natronlauge alkalisiert, 3 mal mit je 60ml Ether
extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das
Extraktionsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 150mg (64 %)
leicht gelbliches Öl

C₁₅H₂₁N MG 215

DC: Rf = 0,79 (Fl.5)

¹H-NMR-Spektrum in CDCl₃:

δ(ppm) = 7.09 (s, 4H, aromatisch)

3.18-1.25 (m, insgesamt 14H, davon bei
2.25 s, 3H, -N-CH₃)

0.88 (s, 3H, -CH₃)

Halbwertsbreite: Wh/2 = 1,11

¹³C-NMR-Spektrum in CDCl₃:

Signal-Nr.	δ (ppm)	Aufspaltung	Berechnet	Zuordnung
			im off-resonance	
1	138,70	s		10a
2	136,01	s		6a
3	128,61	d		7
4	125,46	dd		8,9
5	124,57	d		10

6	69,48	t	71,99	4
7	57,09	t	56,49	2
8	46,65	q	47,02	-N-CH ₃
9	44,13	d	45,25	10b
10	35,27	t	35,19	5
11	33,25	s		4a
12	25,73	t	26,86	1
13	24,95	t	26,03	6
14	16,81	q		-CH ₃

Massenspektrum:

Molekülpeak M⁺ bei m/e = 215

Methiodid: Fp 261-263 °C

C₁₆H₂₄NI MG 357,275

Ber.: C 53,79 H 6,77 N 3,92

Gef.: C 53,71 H 6,68 N 3,97

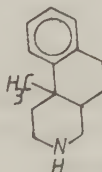
cis-3,4a-Dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydro-
benzo[cf]isochinolin 103

¹³C-NMR-Spektrum in CDCl₃:

Die folgenden Werte sind dem Spektrum des cis/trans-Gemisch (siehe S.203) entnommen, da die δ -Werte des trans-Isomeren bekannt sind (siehe S.205)

Signal-Nr.	δ (ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Berechnet	Zuordnung
1	140,51	s		
2	134,74	s		
3	129,35	d		
4	128,85	d		
5	125,48	dd		
6	69,27	t	71,99	4
7	56,77	t	56,49	2
8	46,78	q	47,02	-N-CH ₃
9	44,82	d	44,88	10b
10	33,94	t	27,94	5
11	32,42	s		4a
12	27,82		26,86	1
13	25,91		26,03	6
14	24,40			-CH ₃

Reduktion von 10b-Methyl-1,2,3,4,6,10b-hexahydro-
benzo[f]isochinolin 99 zu
10b-Methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[f]-
isochinolin (Isomerenmisch) 104



A) Mit Platinoxid/Eisessig:

550 mg (2,76 mmol) Olefin 99, 12ml Eisessig und 50mg Platinoxid werden bei Raumtemperatur in der Grewe-Apparatur hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wird wie üblich aufgearbeitet.

Ausbeute: 450 mg (82 %)
 fast farbloses Öl

$C_{14}H_{20}N$ MG 201
 DC: $R_f = 0,18$ (Fl. 5)

1H -NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

δ (ppm) = 7.25-7.06 (m, 4H, aromatisch)
 3.12-1.43 (m, insgesamt 12H, Integration
 nach D_2O -Austausch um 1H vermindert)
 1.31 und 1.16 (jeweils s, insgesamt 3H, $-CH_3$,
 Methylsignal bei 1.31 größer)

Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ bei $m/e = 201$

Hydrochlorid: Fp 181-183 °C (Ethanol/Ether)

$C_{14}H_{20}HCl$ MG 237,774

Ber.: C 70,72 H 8,40 N 5,89
 Gef.: C 70,66 H 8,45 N 5,89

B) Mit Palladium/Kohle:

400mg (2 mmol) Olefin **99** , 18ml Eisessig und 200mg Pd/C 5% werden bei 30 °C in der Grewe-Apparatur so lange hydriert, bis die theoretische Menge an Wasserstoff (46ml) aufgenommen ist. Anschließend erfolgte die übliche Aufarbeitung. (siehe S. 204)

Ausbeute: 400mg (98 %)

leicht orange gefärbtes Öl

¹H-NMR-Spektrum identisch mit dem von Versuch A, nur daß diesmal das Methylsignal bei 1.16 größer ist.

3,10b-Dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[f]-
isochinolin 106

400mg (2 mmol) 10b-Methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[f]isochinolin (nach Versuch 8 hergestellt) werden nach der Arbeitsvorschrift von Versuch S. 205 methyliert.

Ausbeute: 360mg (84 %)

leicht gelbliches Öl

C₁₅H₂₁N MG 215

DC: Rf = 0,69 (Fl. 5) trans-Verbindung

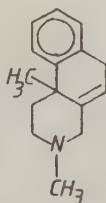
RF = 0,59 " cis-Verbindung

Gaschromatographische Auftrennung:

cis 32 % trans 67 %

Analytische und spektroskopische Daten identisch mit Versuch S. 210

3,10b-Dimethyl-1,2,3,4,6,10b-hexahydrobenzo[f]-
isochinolin 105



400mg (2 mmol) 10b-Methyl-1,2,3,4,6,10b-hexahydrobenzo[f]isochinolin **99** werden wie im Versuch S.205 beschrieben methyliert.

Ausbeute: 370mg (86,8 %)

gelbes Öl

C₁₅H₁₉N MG 213

DC: Rf = 0,54 (Fl. S)

¹H-NMR-Spektrum der Base in CDCl₃:

δ (ppm) = 7.32-7.17 (m, 4H, aromatisch)

3.60-3.30 (m, 2H, H-F)

3.10-1.53 (m, insgesamt 9H, davon bei
2.33 s, 3H, -N-CH₃)

5.77 (t, J= 3Hz, 1H, olefinisch)

Massenspektrum:

Molekülpeak M⁺ bei m/e = 213

Methiodid: Fp 272-274 °C

C₁₆H₂₂NI MG 355,259

Ber.: C 54,09 H 6,24 N 3,94

Gef.: C 53,98 H 6,39 N 3,90

3,10b-Dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[f]-
isochinolin 106

400mg (1,9 mmol) Olefin **105** in 18ml Eisessig und 200mg Pd/C 5% werden bei 80 °C hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wird der Katalysator abgesaugt, mit 6N-Natronlauge alkalisiert und 3 mal mit je 80ml Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt.

Ausbeute: 350 mg (87 %)
leicht gelbliches Öl

C₁₅H₂₁N MG 215

DC: R_f = 0,69 (Fl. 5) trans-Verbindung

R_f = 0,59 " cis-Verbindung

Gaschromatographische Auftrennung:

cis 18,58 % trans 79,19 %

¹H-NMR-Spektrum in CDCl₃:

δ(ppm) = 7.32-7.13 (m, 4H, aromatisch)

3.03-1.10 (m, insgesamt 17H, davon bei

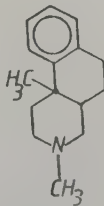
2.33 und 2.20 jeweils s, 3H, -N-CH₃,

1.27 und 1.10 jeweils s, 3H, -CH₃)

Massenspektrum:

Molekülpeak M⁺ bei m/e = 215

trans-3,10b-Dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydro-
benzo[f]isochinolin 106



Das cis/trans-Gemisch wird säulenchromatographisch aufgetrennt:

FM: 185ml Chloroform/15ml Methanol/1 ml Ammoniak

Aufgetragene Menge: 300 mg

Ausbeute: 100mg leicht gelb gefärbtes trans-Produkt

(150mg nicht getrenntes Gemisch)

= 33% bezogen auf aufgetragene Menge

= 45% bezogen auf trans-Anteil nach GC

^1H -NMR-Spektrum in CDCl_3 :

δ (ppm) = 7.27-7.12 (m, 4H, aromatisch)

3.02-1.06 (m, insgesamt 17H, davon bei

2.34 s, 3H, -N-CH₃,

1.08 s, 3H, -CH₃)

Halbwertsbreite: $\text{Wh}/2 = 0,69 \text{ Hz}$

^{13}C -NMR-Spektrum in CDCl_3 :

Signal-Nr.	δ (ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Berechnet	Zuordnung
1	147,17	s	148,1	10a
2	135,11	s	135,4	6a
3	129,22	d	129,1	7
4	125,46	dd	125,8	9,6
5	124,06	d	125,4	10
6	57,37	t	61,04	4
7	51,93	t	51,94	2
8	46,04	q		N-CH ₃
9	40,88	d	42,39	4a
10	37,17	t	37,81	1
11	34,76	s	33,58	10b
12	28,59	t	26,09	5/6
13	22,53	t	26,03	5/6
14	21,24	q		-CH ₃

Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ bei $m/e = 215$

Reinheitsgrad: Fp 289 °C

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NI}$ MG 357,275

Beil.: 13,13 13,17 13,17

Beil.: 13,67 13,62 13,62

4-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin 107

35,5g (0,25 mol) 4-Methylchinolin werden mit 80ml Trifluoressigsäure und 1,5g Platinoxid-Katalysator in einer Parrapparatur bei einem Anfangsdruck von 3,5 bar hydriert. Nach etwa 4 Stunden ist die Wasserstoffaufnahme beendet. Der Katalysator wird abgetrennt und die Trifluoressigsäure so weit wie möglich bei Normaldruck (Heizpilz) abdestilliert. Katalysator und Säure können wieder verwendet werden.

Der Rückstand wird mit Wasser verdünnt und mit 6n-Natronlauge unter Eiskühlung alkalisiert. Nach dreimaligem Ausschütteln mit je 100ml Ether trocknet man die Etherextrakte über Kaliumcarbonat, entfernt das Lösungsmittel und destilliert das erhaltene Öl.

Ausbeute: 31,7g (86,9 %)

farbloses Öl; es färbt sich langsam gelblich

Kp_{20} 117°C

Lit.¹¹⁾ : Kp_{11} 122°C

$n_D^{21,5}$ = 1,5418

n_D^{20} = 1,5393

$C_{10}H_{13}N$ MB 147,22

¹H-NMR-Spektrum in CDCl₃:

δ (ppm) = 8.23 (d, J= 4Hz, 1H, H des Pyridins)

6.88 (d, J= 4Hz, 1H, 8H des Pyridins)

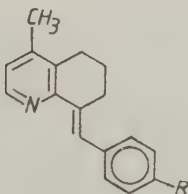
2.97 und 2,67 (verbreiterte Signale,
insgesamt 4H, H-5, H-8)

2.23 (s, 3H, -CH₃)

2.00-1.77 (m, 4H, H-6, H-7)

8-Benzyliden-4-methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin 108a
8-(4'-Methoxybenzyliden)-4-methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin 108b

Allgemeine Arbeitsvorschrift:



Eine Mischung von 14,7g (0,1 mol) 4-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin **107** mit 0,123 mol Benzaldehyd bzw. p-Methoxybenzaldehyd und 20g Acetanhydrid werden 8 Stunden auf 180°C erhitzt (Trockenrohr). Nach dem Abkühlen wird das Acetanhydrid/Essigsäure-Gemisch so weit wie möglich abdestilliert, der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit 6n-Natronlauge alkalisiert. Die alkalische Phase wird 3 mal mit je 100ml Chloroform extrahiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das braune Öl (Rückstand) wird der Wasserdampfdestillation unterworfen. Tetrahydrolepidin und der jeweilige Aldehyd sind wasserdampf-flüchtig. Nicht umgesetztes Ausgangsprodukt kann somit aus dem Destillat (~11) zurückgewonnen werden.

Der wässrige Rückstand wird 3 mal mit je 100ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Zu dem erhaltenen Rohprodukt wird etwas Ethylacetat gegeben. Über Nacht kristallisiert ein hellbraunes Produkt aus.

6-Benzyliden-4-methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin 108a

Ausbeute: 6,9g (30 %) Lit.11) : 60%
Fp 95°C rhombische Kristalle Fp 94-97°C
DC: Rf = 0,30 (Fl. 2)
C₁₇H₁₇N MG 235,33

¹H-NMR-Spektrum in CDCl₃:

δ(ppm) = 6.33 (d, J= 5Hz, α-H des Pyridins)
7.95 (s, 1H, olefinisch)
7.43-7.23 (m, 5H, aromatisch)
6.95 (d, J= 5Hz, β-H des Pyridins)
2.93-2.63 (m, 4H, H-5, H-7)
2.23 (s, 3H, -CH₃)
2.03-1.73 (m, 2H, H-6)

Beim Kristallisieren aus Ethylacetat lassen sich beige, grießförmige Kristalle abtrennen, die sich in diesem Lösungsmittel sehr schlecht lösen. Es handelt sich dabei um

6-Benzyliden-4-(2'-styryl)-5,6,7,8-tetrahydrochinolin 118

Ausbeute: 1,3 g
Fp 163°C (viel Ethylacetat)
DC: Rf = 0,80 (Fl. 2) fluoresziert

C₂₄H₂₁N MG 324,44

Ber.:	C 89,10	H 6,54	N 4,60
Gef.:	C 88,67	H 6,55	N 4,47

¹H-NMR-Spektrum in CDCl₃:

δ(ppm) = 8.50 (d, J= 5Hz, α-H des Pyridins)
8.00 (s, 1H, olefinisch)
7.55-7.20 (m, 13H, olefinisch und aromatisch)
3.05-2.82 (m, 4H, H-5, H-7)
2.05- 1.70 (m, 2H, H-6)

Massenspektrum:

Molekülpeak M⁺ bei m/e = 324

8-(4'-Methoxybenzyliden)-4-methyl-5,6,7,8-tetra-
hydrochinolin 108b

Ausbeute: 15,9g (60,4 %)

festes braunes Rohprodukt

Fp 114-115°C (Ethylacetat)

DC: Rf = 0,59 (Fl. 2)

C₁₈H₁₉NO MG 265,36

Ber.: C 81,47 H 7,22 N 5,28

Gef.: C 81,80 H 7,10 N 5,21

Anmerkung: Es wurde nur auf 160°C erhitzt. Die Bildung
eines Dikondensationsproduktes konnte nicht
beobachtet werden.

¹H-NMR-Spektrum in CDCl₃:

δ (ppm) = 8.27 (d, J= 5Hz, α-H des Pyridins)

7.83 (s, 1H, olefinisch)

7.40-7.20 (m, 2H, aromatisch)

6.93-6.77 (m, 3H, ")

3.79 (s, 3H, -OCH₃)

2.93-2.63 (m, 4H, H-5, H-7)

2.22 (s, 3H, -CH₃)

2.03-1.73 (m, 2H, H-6)

Massenspektrum:

Molekülpeak M⁺ bei m/e = 265

Benzyltetrahydrochinoline 109ab durch Hydrierung von 108ab

Allgemeine Vorschrift

50 mmol Benzylidenverbindung 108 wurden in 220ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 1,2g Palladium/Kohle bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. (Beim Umschütten der Lösung ins Hydriergefäß können Teile der Substanz wieder auskristallisieren, was aber die Hydrierung nicht beeinträchtigt)

Nach ungefähr 2 Stunden ist die Wasserstoffaufnahme ($\approx 1,281$) beendet. Der Katalysator wird abgetrennt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält schwach braun gefärbte Öle.

α -Benzyl-4-methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin 109a

Ausbeute: 11,2g (95 %)

C₁₇H₁₉N MG 237,33

DC: Rf = 0,37 (Fl. 2)

¹H-NMR-Spektrum in CDCl₃:

δ (ppm) = 8.35 (d, J= 5Hz, α -H des Pyridins)

7.25 (s, 5H, aromatisch)

6.92 (d, J= 5Hz, β -H des Pyridins)

3.67-3.47 (dd, J= 3 und 9Hz, 1H, -CH₂-)

3.35-3.05 (m, 1H, Methinproton)

2.87-2.50 (m, 3H, H-5, -CH₂-)

2.21-(s, 3H, -CH₃)

1.95-1.57 (m, 4H, H-6, H-7)

Massenspektrum:

Molekülpeak M⁺ bei m/e = 237

Elementaranalyse als Methiodid (siehe S.223)

8-(4'-Methoxybenzyl)-4-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-
chinolin 109b

Ausbeute: 12,3g (92,5 %)

gelbes Öl, welches nach 2 Tagen im Kühlfach
durchkristallisiert.

DC: Rf = 0,66 (Fl. 2)

C₁₈H₂₁NO MG 267,37

Fp 55°C (Petrolether)

Ber.: C 80,86 H 7,92 N 5,24

Gef.: C 80,76 H 7,97 N 5,60

¹H-NMR-Spektrum in CDCl₃:

δ (ppm) = 8.30 (d, J= 5Hz, α-H des Pyridins)

7.23-6.70 (m, 5H, aromatisch)

3.73 (s, 3H, -OCH₃)

3.60-2.46 (m, 5H)

2.17 (s, 3H, -CH₃)

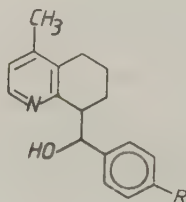
1.18-1.57 (m, 4H, H-6, H-7)

Massenspektrum:

Molekülpeak M⁺ bei m/e = 267

Diastereomere Alkohole 120ab und 121ab mit Butyllithium

Allgemeine Vorschrift:



Unter Stickstoffbegasung werden 10g (68 mmol) 4-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin **107**, gelöst in 70ml absolutem Ether, innerhalb von 5 Minuten zu einer Lösung aus 50ml Butyllithium (15%ige Lösung in n-Hexan) in 60ml absolutem Ether getropft. Nachdem noch 15 Minuten gerührt worden ist, wird die rotbraune Lösung auf -78°C (Aceton/Trockeneis) abgekühlt und weitere 30 Minuten gerührt, wobei sich ein gelber Niederschlag bildet. Danach werden 70 mmol des entsprechenden Benzaldehyds in 70ml absolutem Ether zugetropft. Nach 1 Stunde bei -78°C wird die Suspension in 200ml Wasser gegossen und mit 2n-Salzsäure angesäuert. Durch mehrmaliges Ausschütteln mit Ether wird der überschüssige Aldehyd entfernt. Anschließend wird mit 2n-Natronlauge alkalisiert und 3 mal mit je 100ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Dabei erhält man gelbliche Öle, die nach 15 h kristallisieren.

4-Methyl-8-phenylhydroxymethyl-5,6,7,8-tetrahydro-
chinolin (Diastereomeren Gemisch) 120ab

Ausbeute: 6,7g (40 %)

sauberes, kristallines Produkt

DC: Rf = 0,69 (Fl.2) Diastereomer

Rf = 0,59 " "

120a und 120b werden säulenchromatographisch
getrennt (Säule 1 , Fließmittel: Ethylacetat).

Diastereomer 120a:

C₁₇H₁₉NO MG 253,3

Fp 85-88°C (Ether), weiße quadratische Blättchen

Ber.: C 80,6 H 7,56 N 5,53

Gef.: C 80,44 H 7,52 N 3,36

¹H-NMR-Spektrum in CDCl₃:

δ (ppm) = 8.17 (d, J= 5Hz, α-H des Pyridins)

7.40-7.20 (m, 5H, aromatisch)

6.93 (d, J= 5Hz, β-H des Pyridins)

4.67 (d, J= 9Hz, 1H, -CH-OH)

3.20-2.47 (m, 3H, H-5, H-8)

2.22 (s, 3H, -CH₃)

1.99-1.17 (m, 5H, H-6, H-7)

Massenspektrum:

Molekülpeak M⁺ bei m/e = 253

Fragment bei 235 (H₂O-Abspaltung)

Diastereomer 120b.:

C₁₇H₁₉NO MG 253,3

Fp 90-93°C (Ether), weiße Büschel

Ber.: C 80,60 H 7,56 N 5,53

Gef.: C 80,68 H 7,52 N 5,49

¹H-NMR-Spektrum in CDCl₃:

δ (ppm) = 8.30 (d, J= 5Hz, α-H des Pyridins)

7.17 (s, 5H, aromatisch)

6.97 (d, J= 5Hz, β-H des Pyridins)

5.23 (d, J= 4Hz, 1H, -CH-OH)

3.63-3.33 (m, 1H, H-8)
2.60-2.27 (m, 2H, H-5)
2.17 (s, 3H, -CH₃)
196-107 (m, 5H, H-6, H-7)

Massenspektrum:

Molekülpeak M⁺ bei m/e = 253
Fragment bei 253 (H₂O-Abspaltung)

4-Methyl-8-(4'-methoxy-phenylhydroxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (Diastereomeren Gemisch) 121ab

Ausbeute: 8,65g (45 %)

sauberes, kristallines Produkt

DC: Rf = 0,69 (Fl. 2) Diastereomer

Rf = 0,56 " "

121a und 121b werden ebenfalls säulenchromatographisch (Säule 1, Fließmittel: Ethylacetat) in die diastereomeren Alkohole aufgetrennt.

Diastereomer 121a:

C₁₈H₂₁NO₂ MG 283,37

Fp 90°C (Ether)

Ber.:	C 76,29	H 7,47	N 4,94
Gef.:	C 76,09	H 7,54	N 4,84

¹H-NMR-Spektrum in d₆-DMSO:

δ (ppm) = 8.27 (d, J = 5Hz, α-H des Pyridins)
7.27-6.77 (m, 6H, aromatisch, ergibt D₂O-Austausch)
4.63 (d, J = 9Hz, -CH-OH)
3.73 (s, 3H, -OCH₃)
3.13-2.36 (m, 3H, H-5, H-6)
2.20 (s, 3H, -CH₃)
1.80-1.20 (m, 4H, H-6, H-7)

Massenspektrum:

Molekülpeak M⁺ bei m/e = 263
Fragment bei 265 (H₂O-Abspaltung)

Diastereomer 121b :

C₁₈H₂₁NO₂ MG 283,37

Fp 110°C (Ether)

Ber.: C 76,29 H 7,47 N 4,94

Gef.: C 76,35 H 7,53 N 4,88

¹H-NMR-Spektrum in CDCl₃:

δ (ppm) = 8.37 (d, J= 5Hz, 1H, α-H des Pyridins)

7.17-6.65 (m, 5H, aromatisch)

5.18 (d, J= 4Hz, 1H, -CH-OH)

3.77 (s, 3H, -OCH₃)

3.66-3.36 (m, 1H, H-8)

2,73-2.33 (m, 2H, H-5)

2.20 (s, 3H, -CH₃)

2.00-1.27 (m, 5H,)

Massenspektrum:

Molekülpeak M⁺ bei m/e = 283

Fragment bei 265 (H₂O-Abspaltung)

8-Benzyl-4-methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin 109a und

8-(4'-Methoxybenzyl)-4-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-

chinolin 109b

durch kombinierte Dehydratisierung und Hydrierung

A) Mit Polyphosphorsäure

0,5g (2 mmol) Alkohol 120 und 2g Polyphosphorsäure werden 1 1/2 Stunden auf 140°C erhitzt. (Steigrohr)
Anschließend wird mit 6n-Natronlauge alkalisiert und mehrmals mit Ether extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird der Ether im Vakuum abrotiert und man erhält 400mg (86 %) farbloses Öl.

Das Olefin wird in 10ml Ethanol gelöst, mit ungefähr 50 mg Pd/C 5% versetzt und bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wird der Katalysator abgetrennt und das Ethanol am Rotavapor entfernt.

Ausbeute: 270mg (60 %)

farbloses Öl

DC: Rf = 0,37 (Fl.2)

Die analytischen Daten (DC und ^1H -NMR-Spektrum) sind identisch mit denen von Versuch S.216 .

B) Mit Eisessig/konz. Schwefelsäure:

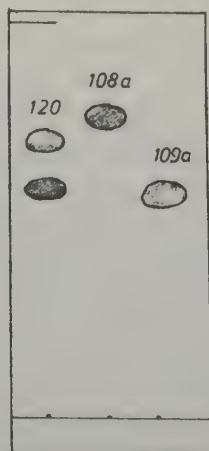
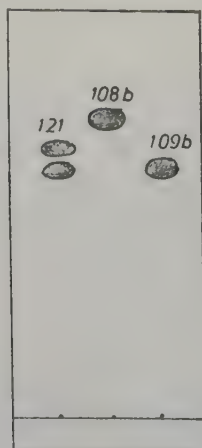
4 mmol des entsprechenden Alkohols 120, 121

werden in 17 ml Eisessig gelöst, mit 5ml konz. Schwefelsäure versetzt und eine halbe Stunde auf 100°C erhitzt.

Die entstandenen Olefine werden unter Zusatz von Wasser (5ml), 400mg Pd/C 5% bei Raumtemperatur und Normaldruck

hydriert. Nachdem die Wasserstoffaufnahme beendet ist, wird der Katalysator abgetrennt und die Lösung mit 6N-NaOH langsam alkalisiert (Eiskühlung !). Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man schwach braun gefärbte Öle.

Die Dehydratisierung und die Reduktion lassen sich gut dünnschichtchromatographisch verfolgen.



8-Benzyl-4-methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin 109a

Ausbeute: 700mg (75 %)

¹H-NMR-Spektrum identisch mit dem von Versuch S.216

8-(4'-Methoxybenzyl)-4-methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin 109b

Ausbeute: 710mg (67 %)

¹H-NMR-Spektrum identisch mit dem von Versuch S.217

Methiodide 110a und 110b

Allgemeine Vorschrift:

17 mmol des jeweiligen Ausgangsstoffes 109ab werden in 3 ml Aceton gelöst und mit der gleichen Gewichtsmenge Methyljodid versetzt. Das nach ungefähr 15 Stunden ausgefallene Salz wird abgesaugt, mit wenig Aceton nachgewaschen und zur Analyse aus Methanol/Ether umkristallisiert.

8-Benzyl-1,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinoliniumiodid 110a

Ausbeute: 6,2g (96 %)

hellbraunes Festprodukt

C₁₈H₂₂NI MG 409,31

Fp 202-205°C (Methanol/Ether)

Ber.: C 57,00 H 5,85 N 3,70

Gef.: C 56,98 H 5,64 N 3,69

1,4-Dimethyl-8-(4'-methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinoliniumiodid 110b

Ausbeute: 6,6g (96 %)

C₁₉H₂₄NOI MG 409,307

Fp 142-144°C (Methanol/Ether)

Ber.: C 55,75 H 5,91 N 3,42

Gef.: C 55,74 H 5,91 N 3,42

Octahydrochinoline 111ab durch Reduktion der Methiodide 110ab
mit Natriumborhydrid

Methode A:

10mmol Methiodid (Rohprodukt) werden in 60ml Ethanol und 60ml 2n-Natronlauge unter leichtem Erwärmen gelöst und langsam unter Eiskühlung zu einer Lösung aus 950mg Natriumborhydrid in 13ml 1n-Natronlauge getropft. Nach 2 Stunden wird die Eiskühlung entfernt und der Ansatz noch 16 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Anschließend wird vorsichtig mit 2n-Salzsäure angesäuert, das Ethanol im Vakuum so weit wie möglich entfernt und die wäßrige Phase mit Ether gewaschen. Danach alkalisiert man mit 6n-Natronlauge und schüttelt 3 mal mit je 80ml Ether aus. Die vereinigten organischen Phasen werden über Kaliumcarbonat getrocknet und dann das Extraktionsmittel am Rotavapor abgezogen. Man erhält jeweils ein gelb gefärbtes Öl in guter Ausbeute, welches säulenchromatographisch gereinigt wird (Fließmittel: 985ml Chloroform/15ml Methanol).

Methode B:

10 mmol Methiodid (Rohprodukt) werden in 40ml Ethanol und 20ml Wasser gelöst. Unter Eiskühlung wird diese Lösung langsam zu einer Lösung aus 850mg Natriumborhydrid in 24ml Wasser und 16ml Ethanol getropft. Danach wird der Ansatz 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und analog Methode A aufgearbeitet.

8-Benzyl-1,4-dimethyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-
chinolin 111a

Nach Methode A:

Ausbeute: 1,7g (67 %)

gelbes Öl

1,5g (59,2 %) nach säulenchromatographischer

Reinigung; FM: 4

DC: Rf = 0,80 (Fl. 3)

C₁₈H₂₅N MG 255,4

¹H-NMR-Spektrum in CDCl₃:

δ (ppm) = 7.17 (s, 5H, aromatisch)

3.17-1.40 (m, insgesamt 20H, davon bei

2.35 s, 3H, -N-CH₃,

1.70 breites s, 3H, -CH₃)

¹³C-NMR-Spektrum in CDCl₃:

Signal-Nr.	δ (ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Berechnet	Zuordnung
1	143,03	s	144,2	a
2	129,03	dd	128,4	c,e
3	127,96	dds		f,b, 4a
4	125,07	d	125,7	d
5	124,69	s	125,25	4
6	68,42	d	71,5	8a
7	52,13	t	53,35	2
8	43,30	q		-N-CH ₃
9	39,70	d	38,5	8
10	32,19	t	34,59	3
11	31,61	t		5/9
12	28,60	t		5/9
13	26,77	t	26,77	7
14	20,71	t	19,03	6
15	18,6	q		-CH ₃

Massenspektrum:

Molekülpeak M⁺ bei m/e = 255

Hydrochlorid: Fp 214⁰C

C₁₈H₂₆NCl MG 291,87

Ber.: C 74,07 H 8,98 N 4,80

Gef.: C 74,08 H 8,99 N 4,78

8-Benzyl-1,4-dimethyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-
chinolin-Hydroiodid

Ausbeute: 30 % weiße Kristalle

DC: Rf = 0,75 (Fl. 3)

Fp 214⁰C (Ethanol)

Elementaranalyse nach Laissagne: enthält Stickstoff
und Iod

¹H-NMR-Spektrum in CDCl₃:

δ(ppm) = 7.25 (s, 5H, aromatisch)

4.05-1.45 (m, insgesamt 20H, davon bei

3.00 d, J= 5Hz, 3H, -N-CH₃,

1.77 verbreitertes s, 3H, -CH₃)

Massenspektrum:

Molekülpeak M⁺ bei m/e = 255

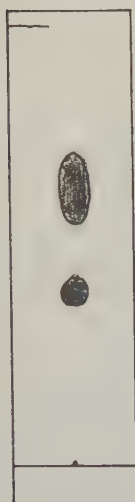
C₁₈H₂₆NI MG 383,3

Ber.: C 56,40 H 6,83 N 3,65

Gef.: C 56,30 H 6,74 N 3,50

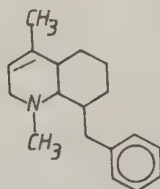
Ein Teil des Feststoffes wird in heißem Wasser gelöst
und mit verdünnter Silbernitratlösung versetzt. Das
ausgefallene Silberiodid wird abfiltriert, die Lösung
alkalisiert und mehrmals mit Ether extrahiert. Nach
dem Trocknen und Einrotieren des Lösungsmittels er-
hält man ein bräunliches Öl, dessen ¹H- und ¹³C-NMR-
Spektren vollkommen identisch sind mit denen von IIIa

8-Benzyl-1,4-dimethyl-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-
chinolin als Nebenprodukt 123a



Ausbeute: 30mg (7 %)

DC: Rf = 0,40 (Fl. 3)



¹H-NMR-Spektrum in CDCl₃:

δ (ppm) = 7.33 (s, 5H, aromatisch)

5.36 (verbreitertes s, 1H, olefinisch)

3.86-1.10 (m, insgesamt 19H, davon bei

2.69 s, 3H, -N-CH₃,

1.76 verbreitertes s, 3H, -CH₃)

Massenspektrum:

Molekülpeak M⁺ bei m/e = 255

Nach Methode B:

Ausbeute: 2,1 g (81 %)

1,6g (70 %) nach Säulenreinigung (FM: 4)

Unter diesen Versuchsbedingungen erhält man kein
kristallines Nebenprodukt.

Das erhaltene Öl ist identisch mit dem nach Methode A er-
haltenen.

1,4-Dimethyl-8-(4'-methoxybenzyl)-1,2,3,5,6,7,8,8a,-
octahydrochinolin 111 b

Nach Methode A:

Ausbeute: 1,65 mg (58%)

Bei der Aufarbeitung erhielt man geringe Mengen eines gelben Nebenprodukts, das nicht weiter untersucht wurde. Die analytischen und spektroskopischen Daten sind identisch mit denen nach Methode B erhaltenen.

Nach Methode B:

Ausbeute: 2,55g (91 %)

gelb-grünes Öl, das über Nacht im Kühlschrank fest wird

2,1g (77 %) ockerfarbenes Festprodukt nach Säulenreinigung (FM: 4)

DC: Rf = 0,5 (Fl.3)

C₁₉H₂₇NO MG 285,43

Fp 34°C (Petrolether) weiße Kugeln

Ber.: C 79,95 H 9,54 N 4,91

Gef.: C 79,92 H 9,53 N 5,19

¹H-NMR-Spektrum in CDCl₃:

δ(ppm) = 7.05 (d, J= 8Hz, 2H, Teil des aromatischen AA'BB'-Systems)

6.85 (d, J= 8Hz, 2H, Teil des aromatischen AA'BB'-Systems)

3.78 (s, 3H, -OCH₃)

3.10-1.40 (m, insgesamt 20H, davon bei

2.37 s, 3H, -N-CH₃,

1.70 breites s, 3H, -CH₃)

Massenspektrum:

Molekülpeak M⁺ bei m/e = 285

Abtrennung von 1,4-Dimethyl-6-(4'-methoxybenzyl)-
1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydrochinolin 123b
als Nebenprodukt

Ausbeute: 40mg (5 %)
 bräunliches Öl
 DC: Rf = 0,21 (Fl.3)

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in CDCl_3 :

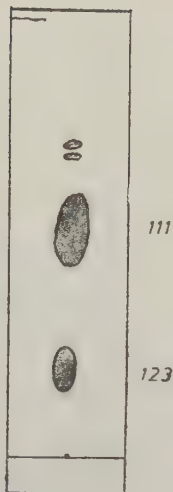
δ (ppm) = 7.23-6.79 (AA'BB'-System, $J = 8\text{Hz}$, 4H,
 aromatisch)
 5.36 (verbreitertes s, 1H, olefinisch)
 3.79 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$)
 3.37-1.09 (m, insgesamt 19H, davon bei
 2.70 s, 3H, $-\text{N-CH}_3$,
 1.77 verbreitertes s, 3H, $-\text{CH}_3$)

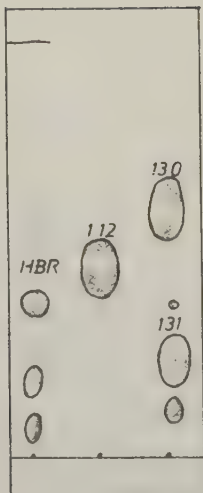
Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ bei $m/e = 285$

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Cyclisierung
der Octahydrochinoline 111ab

In 5,8g 100 %ige Phosphorsäure (wird aus 85%iger Säure durch Zusatz der theoretisch erforderlichen Menge an Phosphor(V)oxid hergestellt) werden unter Eiskühlung 4,1g Bortrifluorid eingeleitet. Zu der zähflüssigen Mischung werden 4,7 mmol des jeweiligen Borhydrid-reduktionsproduktes 111ab gegeben und 19 Stunden auf 100°C erhitzt. Anschließend wird das braune Reaktionsprodukt mit Eis hydrolysiert und mit 6n-Ammoniak alkalisiert. Die alkalische Lösung wird 3 mal mit je 80ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und dann das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die erhaltenen Rückstände werden säulenchromatographisch gereinigt.





Cyclisierung von 8-Benzyl-1,4-dimethyl-1,2,3,5,6,7-
8,8a-octahydrochinolin 111a

Ausbeute: 1,0g (83 %)

braunes Rohprodukt

Das braune Öl wird säulenchromatographisch gereinigt.
(FM7) Dabei erhält man 0,8g (66,4 %) sauberes,
schwach braun gefärbtes Cyclisierungsprodukt.

$C_{16}H_{25}N$ MG 255

DC: $R_f = 0,39$ (Fl. 5)

1H -NMR-Spektrum der Base in $CDCl_3$:

δ (ppm) = 7.12-6.97 (m, 4H, aromatisch)

3.31-0.61 (m, insgesamt 21H, darunter bei
2.22 s, 3H, -N-CH₃)

Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ bei $m/e = 255$

Methiodid: Fp 120°C

$C_{19}H_{28}NI$ MG 397,34

Ber.: C 57,43 H 7,10 N 3,52

Gef.: C 56,98 H 7,27 N 3,53

1. Fraktion: (mittels präparativer Gaschromatographie erhalten)

Ausbeute: ungefähr 50mg

DC: Rf = 0,39 (F1.5)

¹H-NMR-Spektrum in CDCl₃:

δ(ppm) = 7.25-7.00 (m, 4H, aromatisch)

3.25-0.79 (m, insgesamt 21H, davon bei

2.97 s, 3H, -N-CH₃,

0,66 d, J= 4Hz, 3H, -CH₃)

¹³C-NMR-Spektrum in CDCl₃:

Signal-Nr.	δ(ppm)	Aufspaltung	Berechnet	Zuordnung
		im off-resonance		
1	141,55	s		
2	137,37	s		
3	128,10	d		
4	127,67	d		
5	125,46	d		
6	124,95	d		
7	72,76	d		
8	57,64	t		
9	42,62	q		
10	38,68	d		
11	37,53	t		
12	36,29			
13	34,77			
14	34,50	t		
15	31,17	t		
16	28,71			
17	27,84			
18	18,99	q		

Cyclisierung von 1,4-Dimethyl-⁹-(4'-methoxybenzyl)-
1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydrochinolin 111b

Ausbeute: 800mg (58%)
voluminöses Xerosol

Das Rohprodukt wird über Säule (Fl. 7) aufgetrennt.
(siehe DC S.230)

Dabei werden isoliert:

1. Hauptprodukt: Methoxycyclisierungsprodukt
2. Hauptprodukt: phenolisches Cyclisierungsprodukt

1. Hauptprodukt: 130

Ausbeute: 320mg (40 %)
bräunliches Öl

DC: R_f = 0,61 (Fl.5)

¹H-NMR-Spektrum in CDCl₃:

δ(ppm) = 7.15-6.60 (m, 3H, aromatisch)
3.79 (s, 3H, -OCH₃)
3.03-0.63 (m, insgesamt 21H, davon bei
2.27 s, 3H, -N-CH₃)

Massenspektrum:

Molekülpeak M⁺ bei m/e = 285

Methoiodid: Fp 139°C

C₂₀H₃₀NOI MG 427,366

Ber.:	C 56,21	H 7,08	N 3,28
Gef.:	C 55,86	H 7,22	N 3,17

2. Hauptprodukt: 131

Ausbeute: 160mg (20 %)

weißes voluminöses Xerosol

Wenn man das Xerosol in wenig Chloroform löst und es an der Luft verdampfen läßt, erhält man ein Festprodukt daß sich aber nicht umkristallisieren läßt.

DC: Rf = 0,24 (Fl. 5)

¹H-NMR-Spektrum in CDCl₃:

δ (ppm) = 6.99-6.50 (m, 3H, aromatisch)

6.29 (verbreitertes s, 1H, ergibt

D₂O-Austausch, -OH)

3.03-0.63 (m, insgesamt 21H, davon bei
2.30 s, 3H, -N-CH₃)

Massenspektrum:

Molekülpeak M⁺ bei m/e = 271

Methiodid: Fp 220°C (ab 160°C wird Schaumbildung beobachtet)

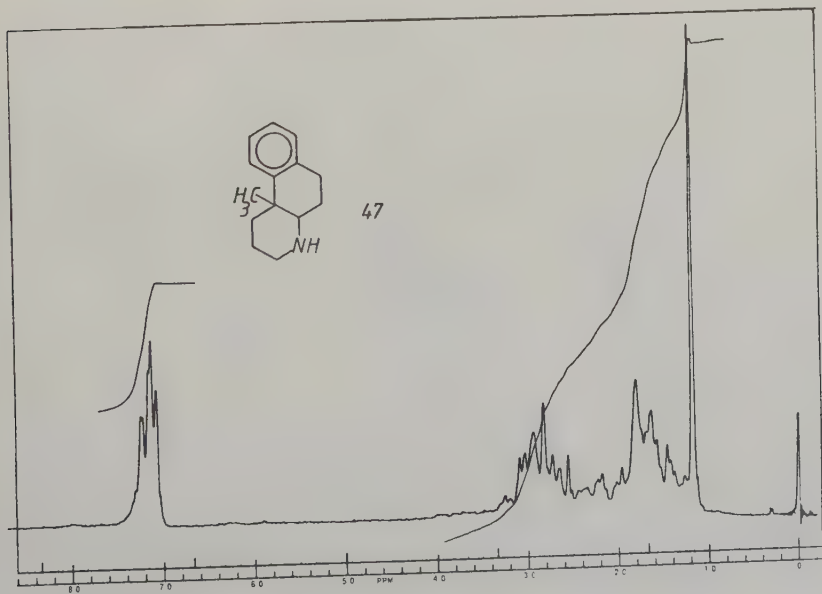
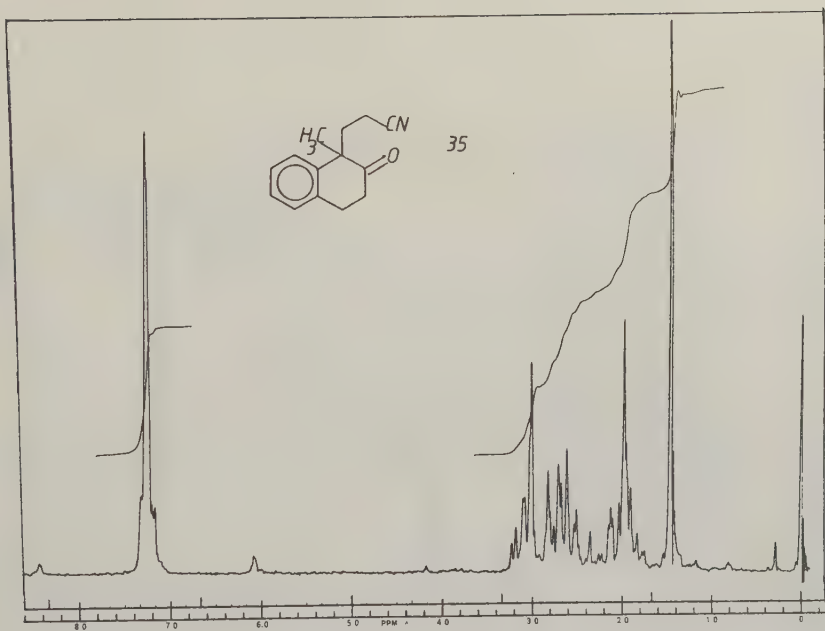
C₁₉H₂₈NOI MG 413,34

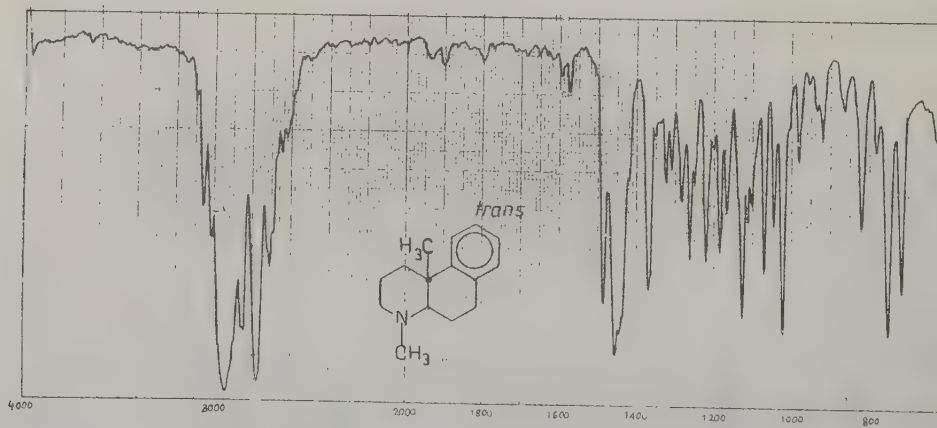
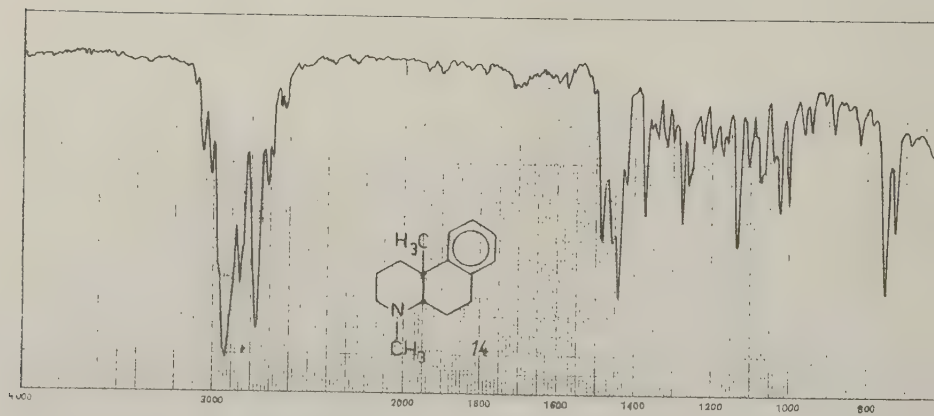
Ber.: C 55,21 H 6,82 N 3,39

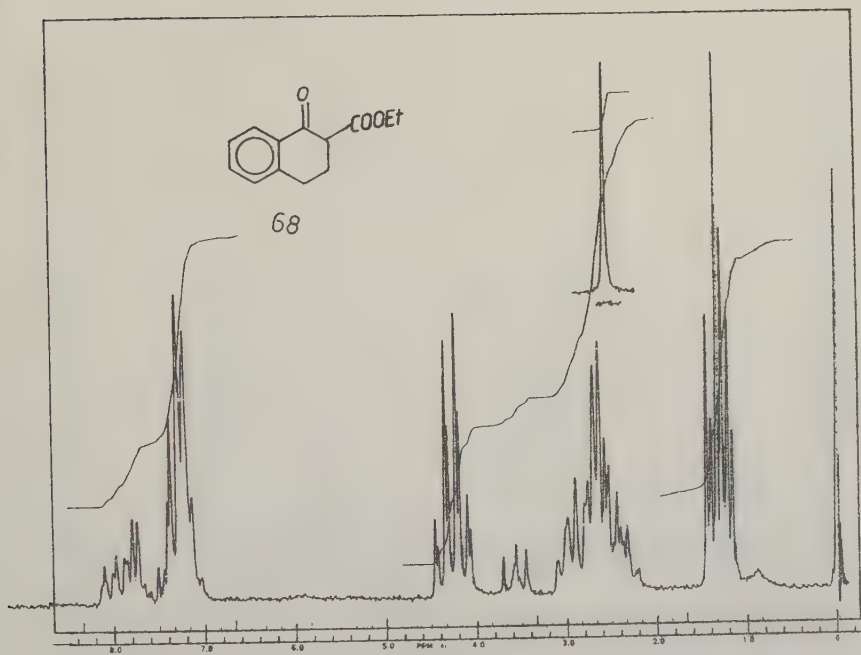
Gef.: C 54,95 H 6,86 N 3,30

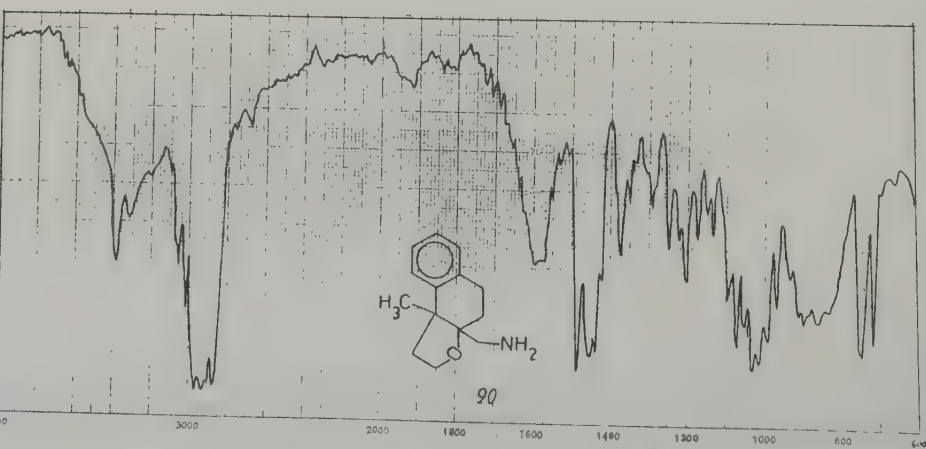
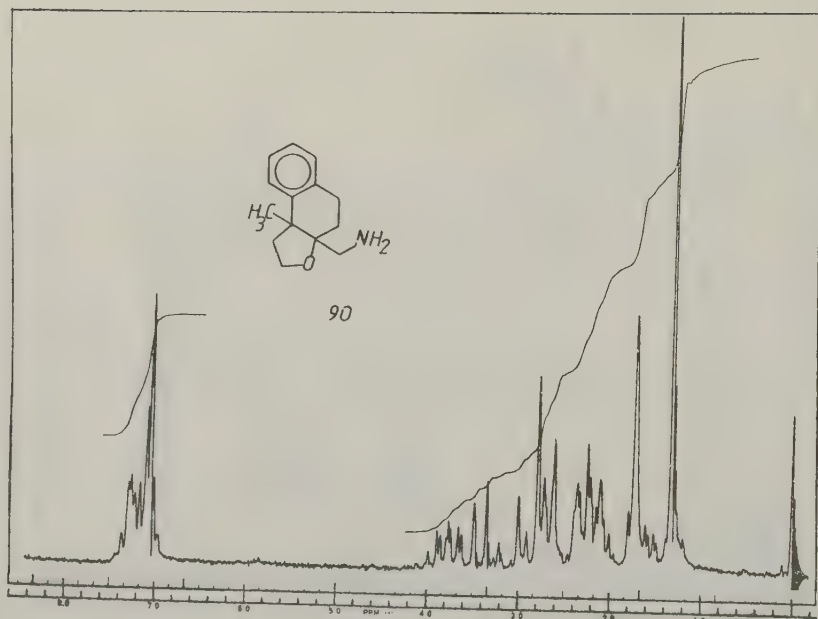
Anmerkung: Die Zusammensetzung des Cyclisierungsroh-
produktes ist je nach Ansatz variabel, d.h.
daß der Anteil an Methoxy-bzw. Hydroxy-
isomeren schwankend ist.

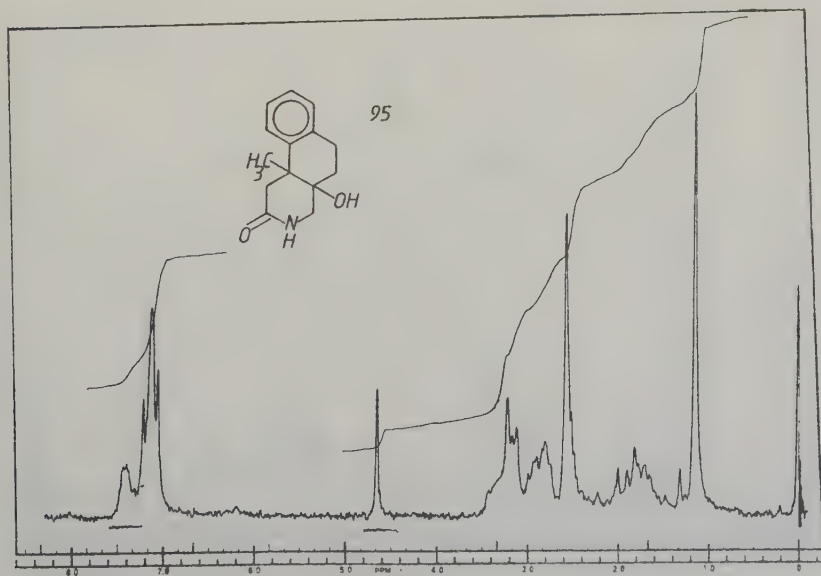
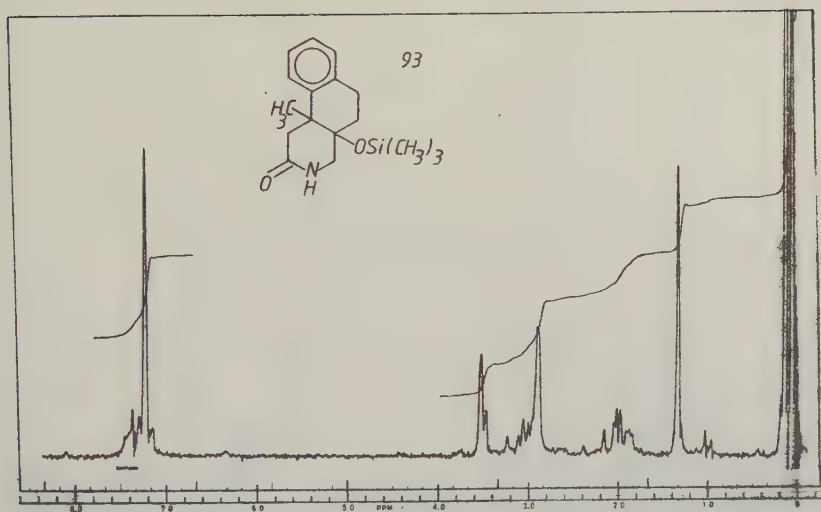
7. Spektrenkatalog

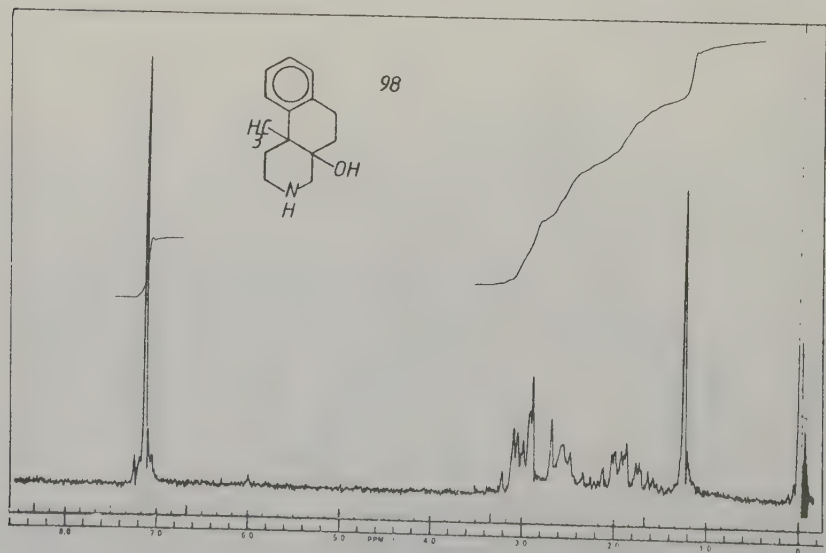
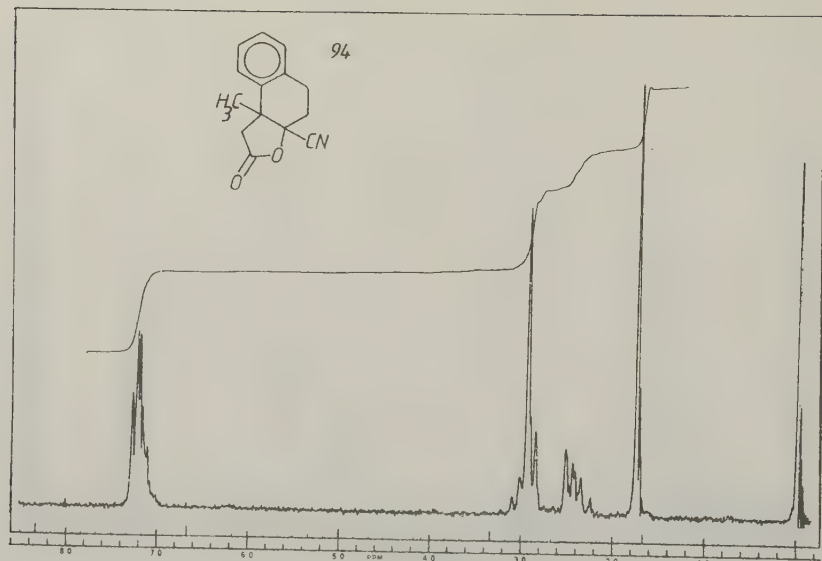


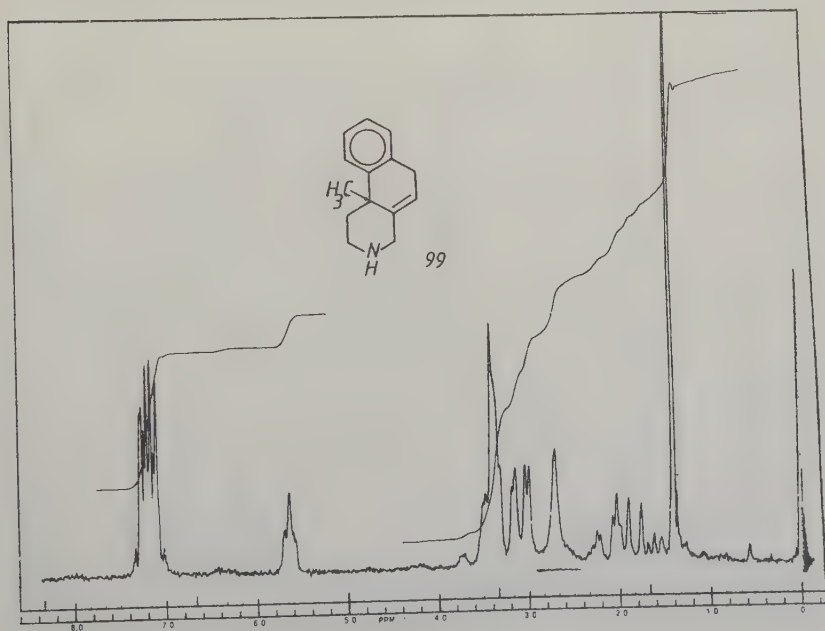
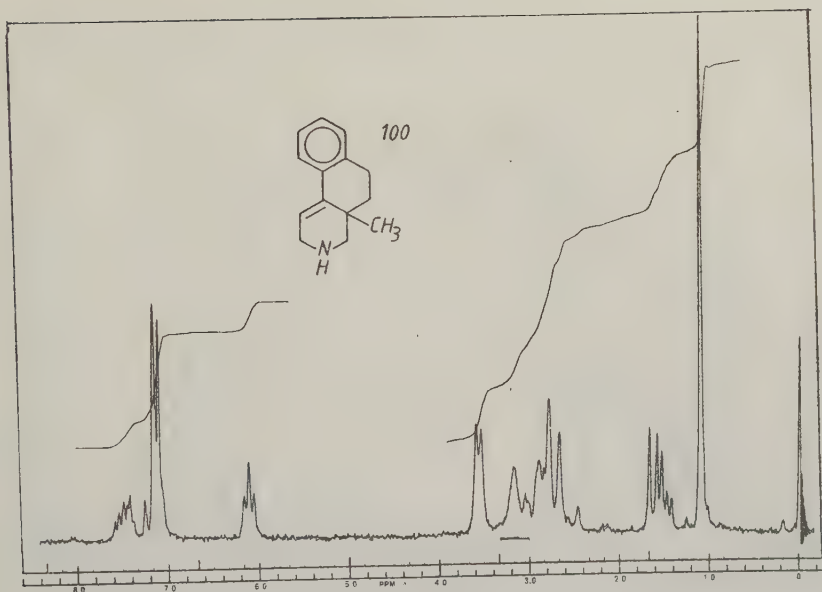


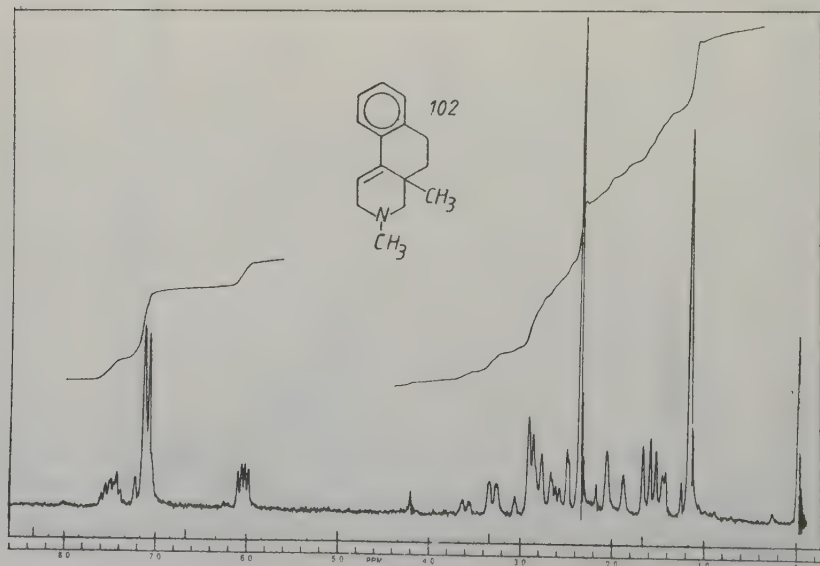
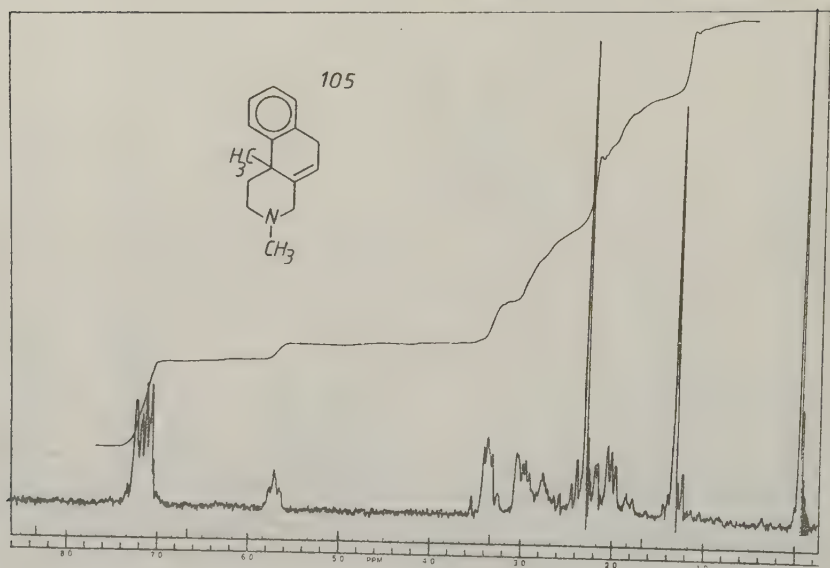


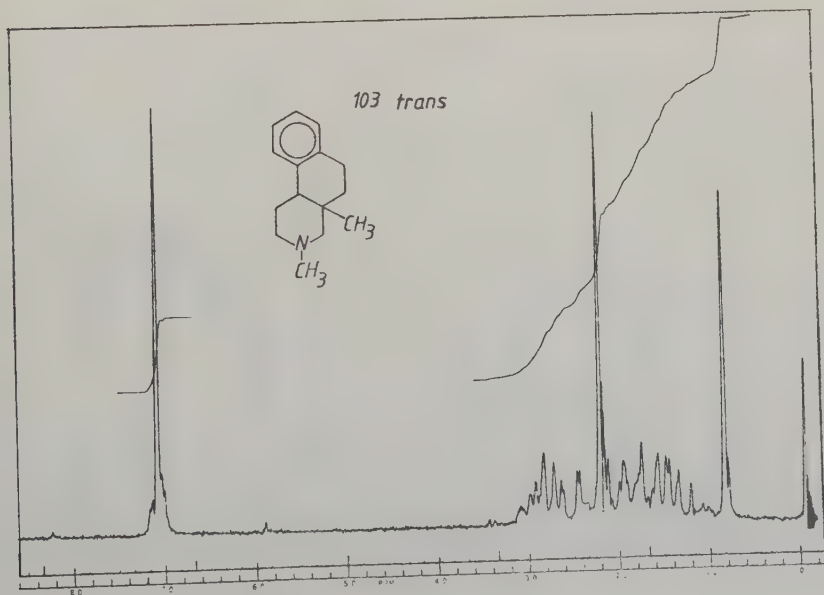
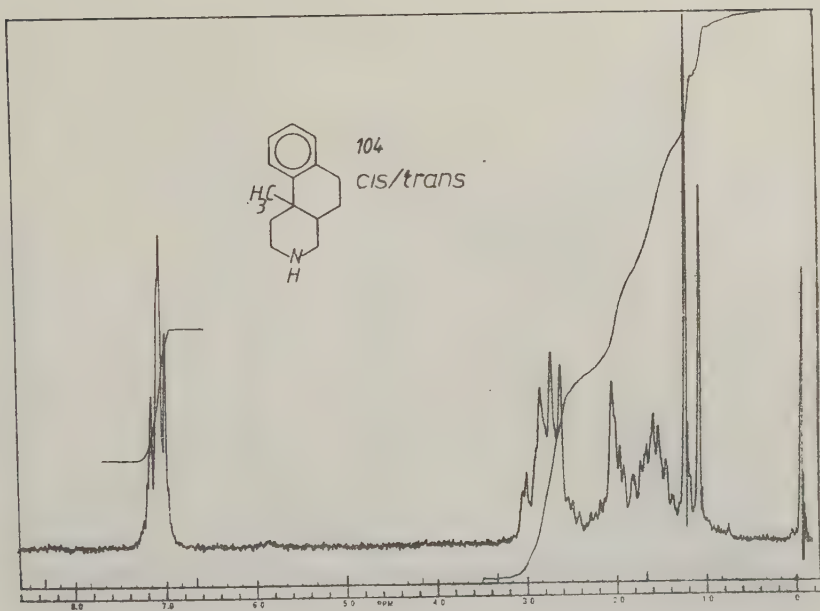


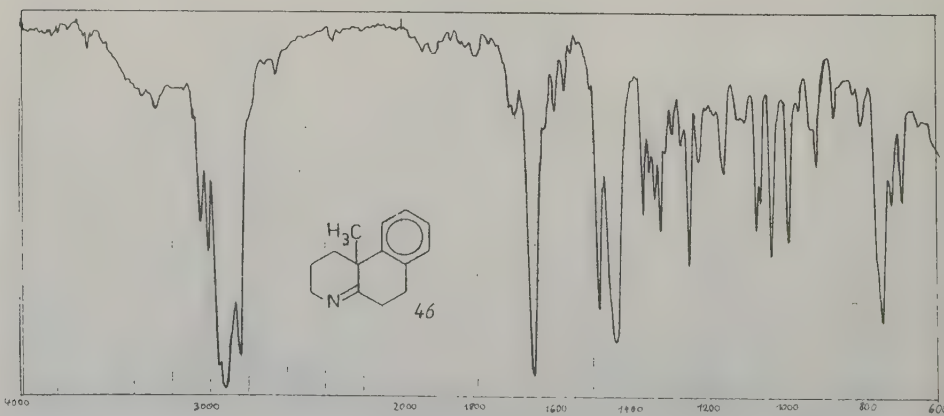
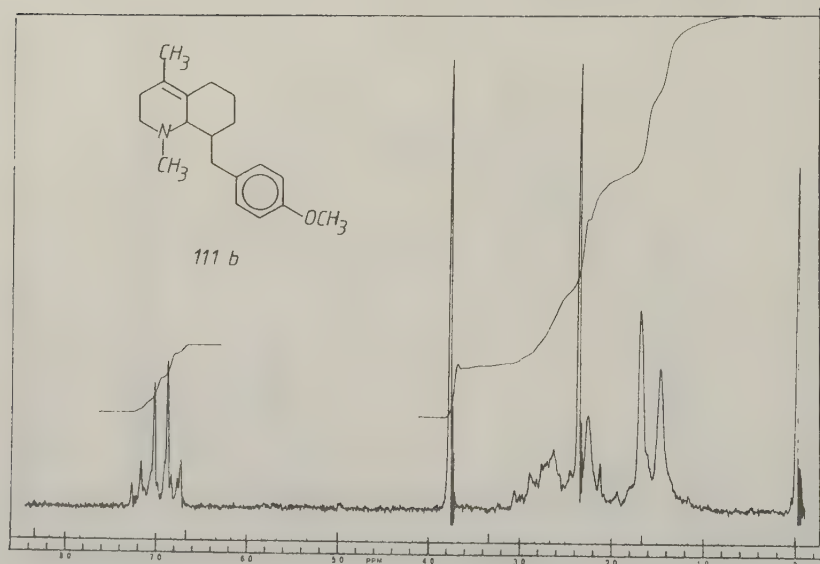


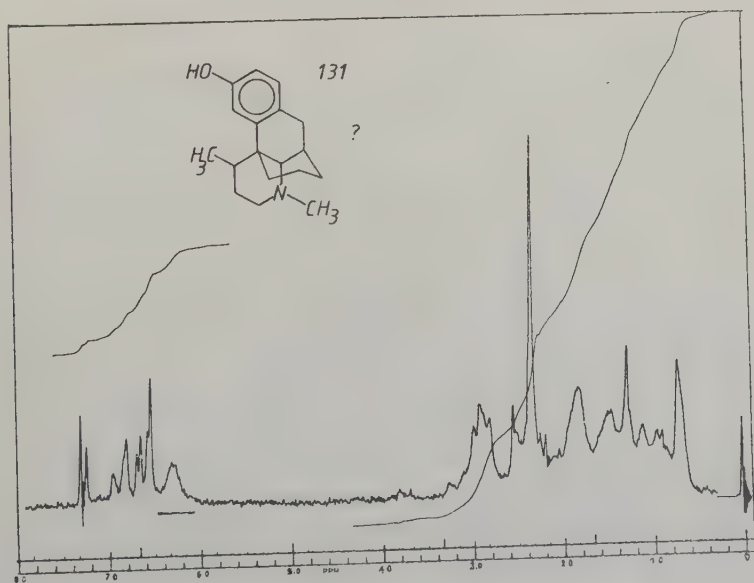
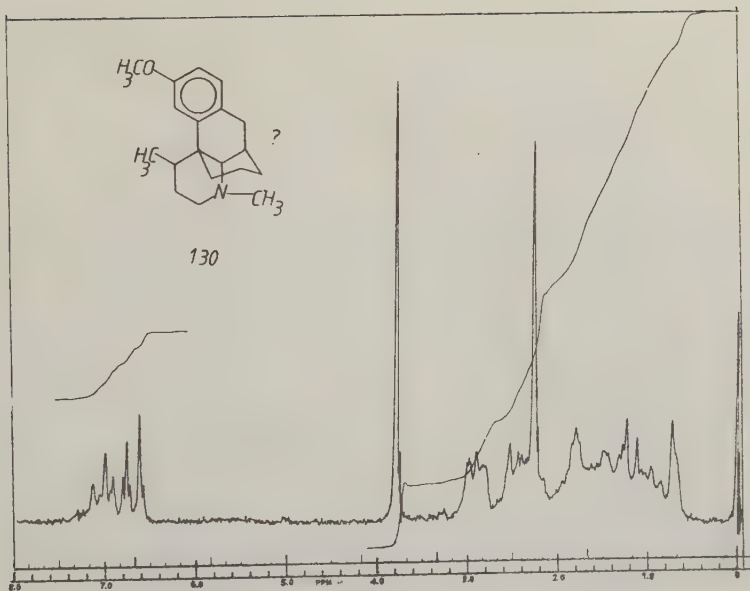












6. Literaturverzeichnis

- 1) R. Robinson, J.M. Gulland, J.Chem.Soc. (London) 980, (1923)
- 2) R. Grewe, A. Mondon, Chem. Ber. 81, 279 (1948)
- 3) O. Schaumann, Pharmazie 4, 364, (1949)
" , Angew. Chem. 66, 765, (1954)
- 4) G. Ehrhart, H. Ruschig, Arzneimittel, Bd. 1
S. 88, 2. Auflage, Verlag Chemie
- 5) O. Snider, A. Grüssner, Helv. Chim. Acta 32, 821 (1949)
- 6) E. Reimann, Liebigs Ann. Chem. 1963 (1978)
- 7) E. Reimann, I. Schwaetzer, F. Zymalkowski, Liebigs Ann. Chem. 1070 (1975)
- 7) N. Sugimoto, Chem. Pharm. Bull. 6, 429 (1958)
- 8) N. Sugimoto, S. Ohshiro, Tetrahedron 8, 296 (1960)
- 9) M. Kothari, E. Reimann, F. Zymalkowski, Liebigs Ann. Chem. 1065 (1975)
- 10) E. Reimann, I. Schwaetzer, F. Zymalkowski, Liebigs Ann. Chem. 1070 (1975)
- 11) M. Lodde, Dissertation Bonn 1979
- 12) J.M. Friesinger, Dissertation München 1984
- 13) E.M. Kaiser, J.D. Petty, J. Org. Chem. 41, 716 (1976)
- 14) E.M. Kaiser et al., J. Org. Chem, 38, 71 (1973)
- 15) H. Beierbeck, J.K. Saunders, Can. J. Chem. 55, 2813 (1977)
- 16) E. Reimann, Arch. Pharm. 315, 609 (1982)
- 17) K.L. Williamson, Th. Howell, Th.A. Spencer, J. Am. Chem. Soc. 88, 325 (1966)
- 18) Org. Synthesis Coll. Vol. IV, S. 903
- 19) G. Stork, E.L. Foreman, J. Am. Chem. Soc. 68, 2172 (1946)
- 20) F.M. Hauser, S. Prasanna, Synthesis 621 (1980)
- 21) G. Stork et al. J. Am. Chem Soc. 85, 214 (1963)
- 22) M. Julia et al. Compt. rend. 251, 249 (1960)
- 23) C. A. 49, 4651 (1955)

- 24) Pinder, Robinson, J. Chem. Soc. 1224 (1952)
- 25) Ginsburg, Pappo, J. Chem. Soc. 1524 (1953)
- 26) J. G. Cannon et al., J. Heterocyclic Chem. 17, 1633 (1980)
- 27) H. L. Lochte, A.G. Pittman, J. Am. Chem. Soc. 82, 469 (1960)
- 28) V. Boekelheide, J. Am. Chem. Soc. 69, 790 (1947)
- 29) H. Haubenstein, E.L. Eliel, J. Am. Chem. Soc. 84, 2363 (1962)
- 30) H. Haubenstein, E.L. Eliel, J. Am. Chem. Soc. 84, 2369 (1962)
- 31) F.W. Vierhapper, E.L. Eliel, J. Org. Chem. 40, 2734 (1975)
- 32) T. Satoh, S. Suzuki, Tetrahedron Letters 4555 (1969)
- 33) L.A. Cohen, B. Witkop, J. Am. Chem. Soc. 77, 6595 (1955)
- 34) A.A. El-Barbary, S. Carlsson, S.-O. Lawesson, Tetrahedron 38, 405 (1982)
- 35) V. Boekelheide, W.M. Schilling, J. Am. Chem. Soc. 72, 712 (1950)
- 36) O. Schnider, J. Hellerbach, Hel. chim. Acta, 33, 1437 (1950)
- 37) J. F. Cacalla et. al., J. Med. Chem. 7, 716 (1964)
- 38) N.J. Leonard, G.W. Leubner, J. Am. Chem. Soc. 71, 3405 (1949)
- 39) P. Marchini, Y. Liso, A. Reho, F. Liberatore, F.M. Moracci, J. Org. Chem. 40, 3403 (1975)
- 40) M. Takeda et al. J. Med. Chem. 18, 697 (1975)
- 41) H. Kugita, T. Oine, H. Inone, G. Hayashi, J. Med. Chem. 8, 313 (1965)
- 42) Schroeter, Chem. Berichte 5, 41 (1900)
- 43) C. A. 54, 10940 f (1960)
- 44) J.L. Beas, A. Davies-Fidder, F.R. Visser, H.O. Huisman, Tetrahedron, 22, 265 (1966)
- 45) C. A. 55, 6363a,b (1961)
- 46) Organikum S. 509
- 47) C.F. Koelsch, J. Am. Chem. Soc. 65, 2459 (1943)
- 48) W.H. Moos, R.G. Gless, H. Rapoport, J. Org. Chem. 46, 5064 (1981)

- 49) A. Michael, J. Ross, J. Am. Chem. Soc. 52, 4598 (1930)
- 50) W.H. Moos, R.D. Gless, H. Rapoport, J. Org. Chem. 46, 5069 (1981)
- 51) W.E. Parham, L.J. Czuba. J. Org. Chem. 34, 1903 (1969)
- 52) D. Ginsburg, R. Pappé, J. Chem. Soc. 1524 (1953)
- 53) R.D.H. Murray, W. Parker, R.A. Raphael, Tetrahedron 16, 74 (1961)
- 54) W.E. Parham, L.J. Czuba, J. Org. Chem. 34, 1903 (1969)
- 55) G.A.R. Kon, J.F. Thorpe, J. Chem. Soc. 115, 693 (1919)
- 56) E.H. Farmer, J. Ross J. Chem. Soc. 127 2368 (1925)
- 57) W.S. Benica. C.D. Wilson, J. Amer. Pharm. Assoz. 39, 451 (1950)
- 58) Org. Synth. IV, S. 415 (1963)
- 59) G. Simchen, Chem. Ber. 103, 389 (1970)
- 60) R.C. Pandly, Sukh Dev, Tetrahedron 24, 3829 (1968)
- 61) J. Munch-Petersen, Act. Chem. Scand. 12, 2007 (1958)
- 62) W.S. Wadsworth, Org. Reactions 25, 75
- 63) Org. Synthesis, Coll. III, S. 408
- 64) Houben-Wiehl, Sauerstoffverb. III, S. 561
- 65) H. Immer, J.F. Bagli, J. Org. Chem. 33, 2459 (1968)
- 66) O.H. Oldenziel, A.M. von Leusen, Tetrahedron Letters 2, 163 (1974)
- 67) J.R. Bull, A. Tuinman, Tetrahedron 31, 2151 (1975)
- 68) M. Petrizilka, K. Schleich, Helv. Chim. Acta 65, 116, 1249 (1982)
- 69) G. Wittig, M. Schlosser, Chem. Ber. 94, 1373 (1961)
- 70) G. Wittig, W. Böll, K.H. Krück, Chem. Ber. 95, 2514 (1962)
- 71) R. Greenwald, M. Chaykowsky, E.J. Corey, J. Org. Chem. 28, 1128 (1963)
- 72) R. Huisgen, G. Seidl, Chem. Ber. 96, 2745 (1963)
- 73) N.J. Harper, J. Raines, J. Chem. Soc. C 1373 (1969)

- 74) J.C. Gasc, L. Nedelec, *Tetrahedron Letters* 2005 (1971)
- 75) A. Butenandt, J. Schmidt-Thome, *Chem. Ber.*
71, 1488 (1938)
- 76) Sarett et al. *J. Am. Chem. Soc.* 70, 1454 (1948)
- 77) P.A. Gassman, J.J. Talley, *Tetrahedron Letters*
3773 (1978)
- 78) D.A. Evans, G.L. Carroll, L.K. Truesdale,
J. Org. Chem. 42, 1737 (1977)
- 79) T.A. Bittner et al. *J. Am. Chem. Soc.* 80, 4151
(1958)
- 80) D.A. Evans, L.K. Truesdale, G.L. Carroll,
Chem. Commun. 55 (1973)
- 81) L.H. Ammundsen, L.S. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.*
73, 242 (1951)
- 82) Houben-Weyl, *Sauerstoffverbindungen I, Teil 3*, S. 528
- 83) " " " S. 653
- 84) H.O. House, P.P. Wickham, H.C. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* 84, 3139 (1962)
- 85) M.W. Goldberg, H. Korchensteiner, *Helv. Chim. Acta*
26, 288 (1943)
- 86) *Org. Synthesis* 59, 2115 (1980)
- 87) K. Winterfeld, G. Gierenz, *Chem. Ber.* 92, 240 (1959)
- 88) M. Freifelder, *J. Am. Chem. Soc.* 82, 2386 (1960)
- 89) Houben-Weyl, *reduktion I*, S. 119
- 90) A. Gaife, R. Palland, *C.R.* 254, 496 (1962)
- 91) H. Plienninger, G. Werst, *Chem. Ber.* 88, 1956 (1955)
- 92) A. Gauvreau, A. Lattes, J. Peric, *Chem. Ber.*
126, (1969)
- 93) R.H. Mizzoni et al. *J. Med. Chem.* 13, 878 (1970)
- 94) Houben-Weyl, *Reduktion II*, S. 248
- 95) M. Menard et al., *Can. J. Chem.* 52, 2316 (1974)
- 96) Houben-Weyl, *Alkene II/1b*, S. 636
- 97) J.E. Cole et al., *J. Chem. Soc.* 244 (1962)
- 98) Houben-Weyl *II/16*, S. 611
- 99) G.V. Smith, F.A. Roth, *Proc. 3rd Intern.*
Congr. Catalysis Amsterdam 1964, Band 1, S. 279
North Holland Pbl. Amsterdam 1965

- 100) D.J. Marshall, R. Deghenghi, Can. J. Chem.
47, 3127 (1969)
- 101) D.N. Butler, G. Koves, Synth. Commun., 5, 471
(1975)
- 102) G.M. Whitesides, W.J. Ehmann, J. Org. Chem.
35, 3565 (1970)
- 103) S. Yamaguchi, J. Pharm. Soc. Japan 533, 556 (1926)
- 104) D.V. Sokolov, Zh. I. Isin, N.Y. Kim, C. A.
81, 120505n (1974)
- 105) F.W. Vierhapper, E.L. Eliel, J. Am. Chem. Soc.
96, 2256 (1974); J.Org. Chem. 40, 2729 (1975)
- 106) E. Reimann, H. Unger, Arch. Pharm. 316, 210 (1983)
- 107) F. Neumann et al., Org. Synth. Collect. III,
S. 519 (1965)
- 108) F. Zymalkowski, M. Kothari, Arch. Pharm,
303, 606 (1970)
- 109) J.L.R. Williams et al., J. Org. Chem. 28,387 (1963)
- 110) G.R. Clemo, W.H. Guorlay, J. Chem. Soc. 478 (1938)
- 111) G.M. Bennet, W.L.C. Pratt, J. Chem. Soc. 1465 (1929)
- 112) R. Baltzly, J.S. Buck, J. Am Chem. Soc. 65, 1984 (1943)
- 113) F. Zymalkowski, E. Reimann, Liebigs Ann. Chem.
715, 99 (1968)
- 114) H. Scherer, T. Schuster. F. Zymalkowsky, Arch.
Pharm. 302, 272 (1969)
- 115) C. A. 61, 11698b (1964)
- 116) N. Lodde, Dissertation Bonn 1979, S. 116
- 117) W. Dammertz, Dissertation Bonn, 1978
- 118) R.C. Elderfield, B. Fischer, J. M. Lagowski,
J. Org. Chem. 22, 1376 (1957)
- 119) M. Ferles, Coll. Czech, Chem.-Commun. 24 2221
(1959)
- 120) M. Ferles, M. Prystos, Coll. Czech. Chem. Commun.
24, 3326 (1959)
- 121) E.L. Eliel, F. W. Vierhapper, J. Org. Chem.
41, 199 (1976), J. Org. Chem. 42, 51 (1977)
- 122) E. Wenkert et al. J. Am. Chem. Soc. 95, 4990 (1973)

- 123) E. Pretsch, Th. Clerc, J. Seibl W. Simon,
Tabellen zur Strukturaufklärung org. Verbindungen
mit spektroskopischen Methoden, Springer Verlag 1976
- 124) P. Sykes, Reaktionsmechanismen der Org. Chemie
7. Auflage, taschentext 20, Verlag Chemie
Weilheim, 1976
- 125) G. Bauer Dissertation Uni München 1982
- 126) G. Olah, Friedel-Crafts and related Reactions
Vol. 2, Part 1, Interscience Publishers, 1964
- 127) F.M. Fieser, Reagents for Organic Syntheses, John
Wiley and Sons, 1967, p. 523
- 128) E. Reimann, Archiv d. Pharm. 6, 310 (1977)
- 129) Beilstein III, 9, 2759
- 130) Fieser 1, 250
- 131) Organikum S. 509
- 132) Organikum S. 527

Lebenslauf

21. 4.1956	Geboren in Kempten als einzige Tochter des Ehepaares Rudolf und Ida Thyroff
1962-1966	Besuch der Volksschule in Leutkirch
1966-1968	Besuch des Gymnasiums in Leutkirch
1968-1975	Besuch des Hildegardisgymnasiums in Kempten
21.6.1975	Abitur
1975-1980	Studium der Pharmazie an der Ludwig- Maximilians-Universität in München
22.9.1977	1. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
26.4.1979	2. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
1.5.1979- 30.4.1980	Pharmaziepraktikum in der Metro-Apotheke, München
ab 1.5.1980	Doktorand bei Herrn Prof. Dr. E. Reimann und wissenschaftliche Hilfskraft am Pharma- zeutischen Institut, München
1.7.1980	3. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
15.7.1980	Approbation als Apotheker

D. GRÄBNER

Dissertations- u. Offsetdruckerei

Gotenstraße 3

8602 Altendorf bei Bamberg

Telefon 09545 / 8791

